`

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg

raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów

przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera lateks (suchą gumę naturalną), który może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym, u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo, zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem

Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych".

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel.
W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B,

półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

<u>Mechanizm działania</u>
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

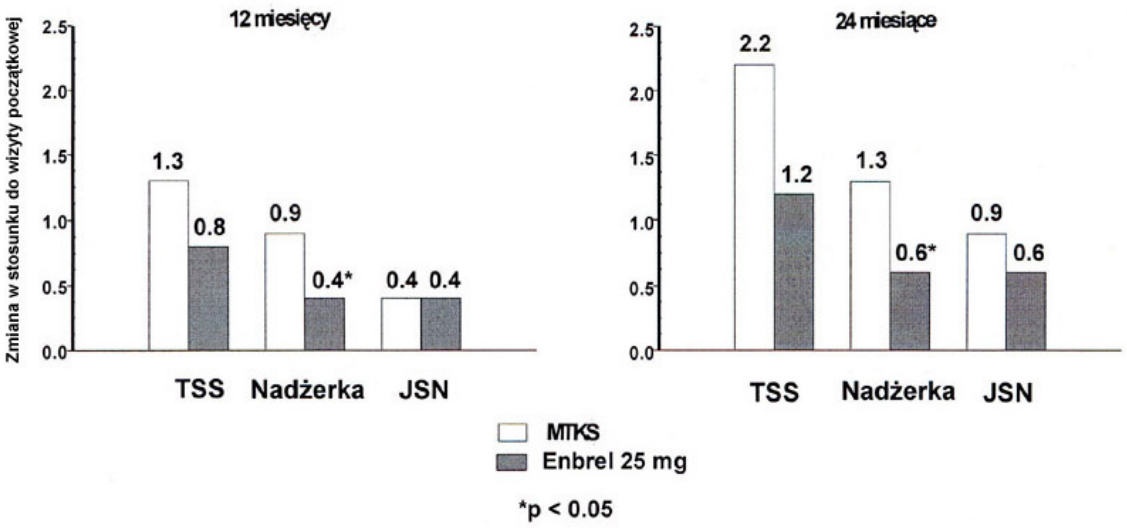
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu

pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku tego badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

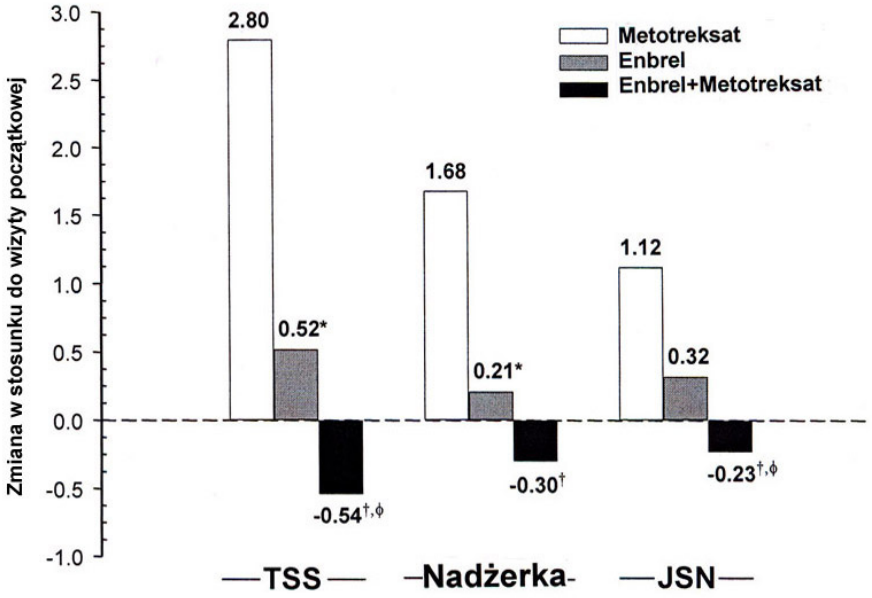
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs.* metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs* Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym

zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo
c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p <0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a. p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w

każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	----------Badanie 2----------					----------Badanie 3----------			----------Badanie 4----------		
		----------Enbrel---------					--------Enbrel-------			-------Enbrel------	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tyd z. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tyd z. 12	50 mg BIW n = 164 tyd z. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA [b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2. badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90. dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2. części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3. a 7. miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.
Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I, a igły ze stali nierdzewnej.
Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel i 4 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem oraz 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg

raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki, i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej"), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel, lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów

przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii, niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel łącznie z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem

Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*

Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej

z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

<u>Mechanizm działania</u>
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>
W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z

zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

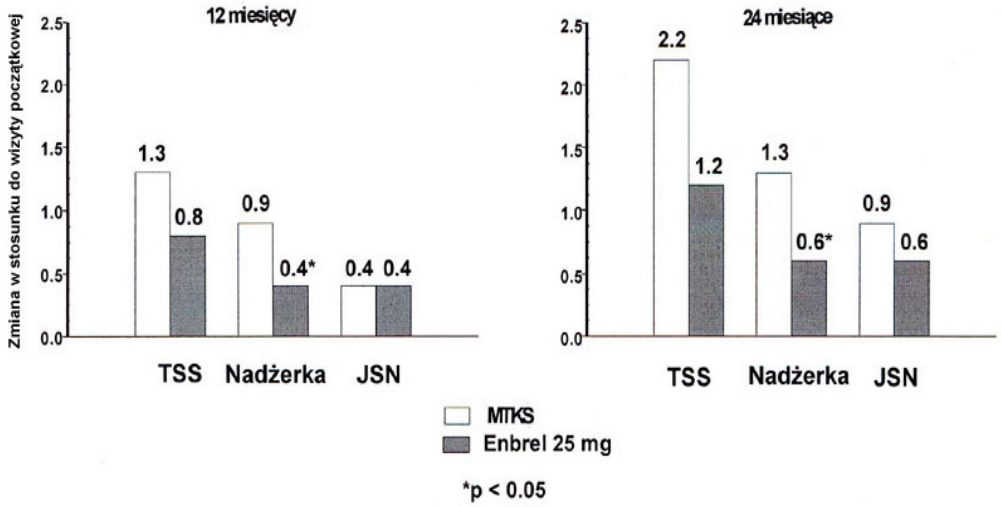
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym

44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku tego badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

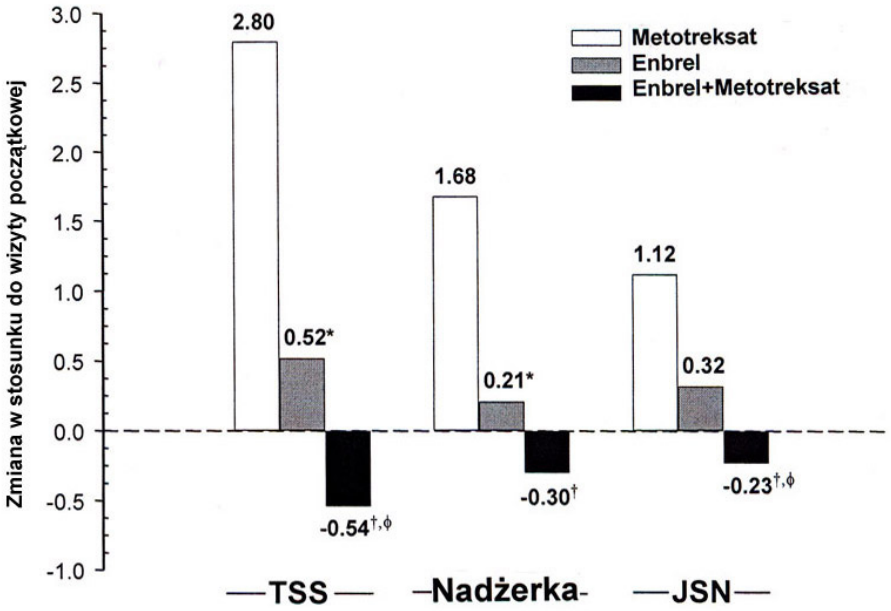
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs.* metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs.* Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*.metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym

zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo
c: p <0,01, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p <0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a. p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w

każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tyd z. 12	25 mg BIW n = 162 tyd z. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tyd z. 12	50 mg BIW n = 164 tyd z. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36 tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego

schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7

miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.

a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki

50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony.
Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel i 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi 1,7 x 10^6 jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg

raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg)podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej"), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów

przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5)

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem.Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem

Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*

Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej

z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężke i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

<u>Mechanizm działania</u>
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>
W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z

zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie slepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

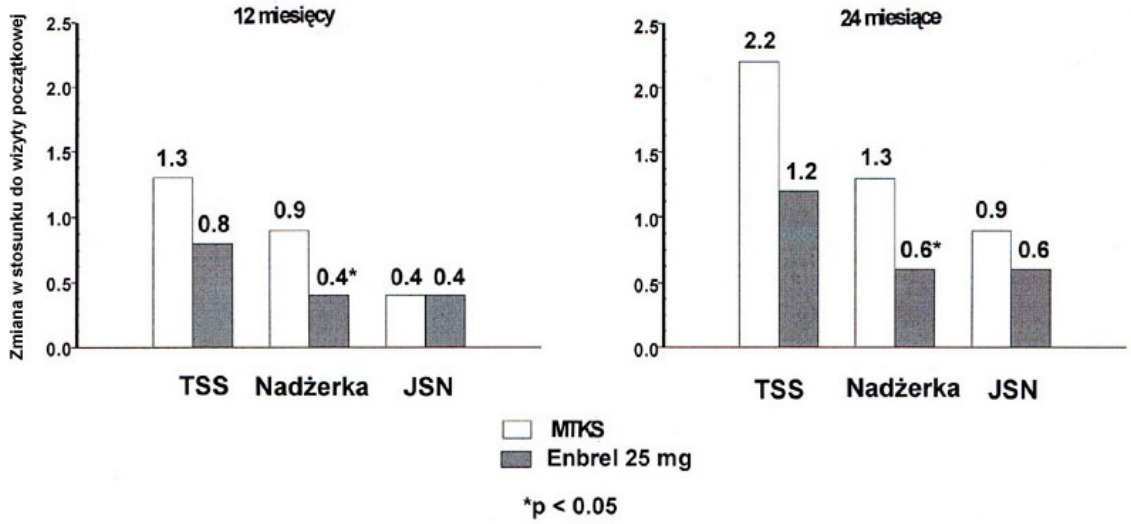
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym

44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku tego badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

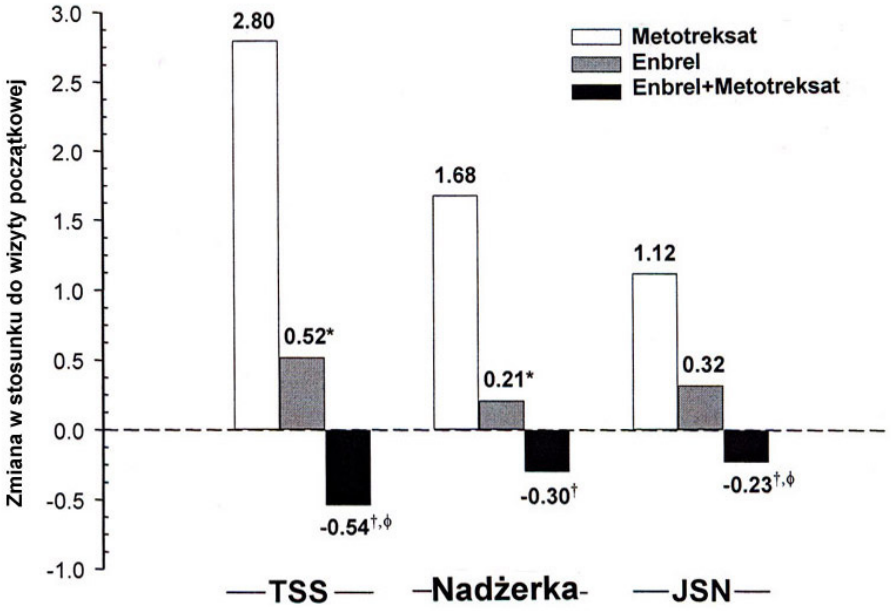
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*.Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*.metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*.Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniuw zakresie ich wpływu objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p <0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja

pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36 tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ($p<0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi o na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów

leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.
Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze do 25°C utrzymuje się przez 6 godzin po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I.
Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 fiolki produktu Enbrel, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę oraz 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi 1,7 x 10^6 jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie, lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż

do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni, (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 - 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki, i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel, lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5)

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, więc istnieje prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel łącznie z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem

Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*

Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej

z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

<u>Mechanizm działania</u>
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>
W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z

zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel, niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

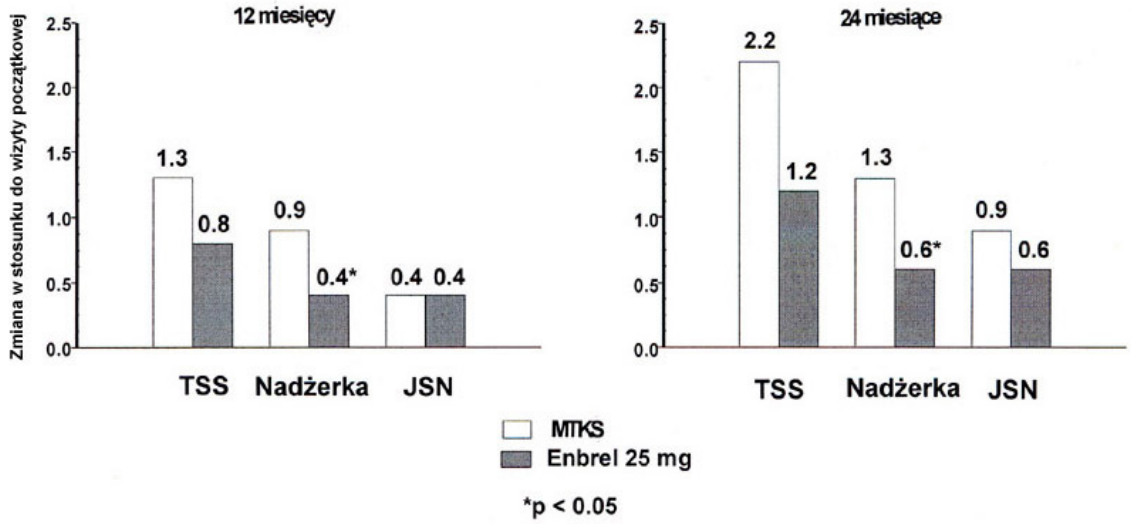
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym

44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku tego badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

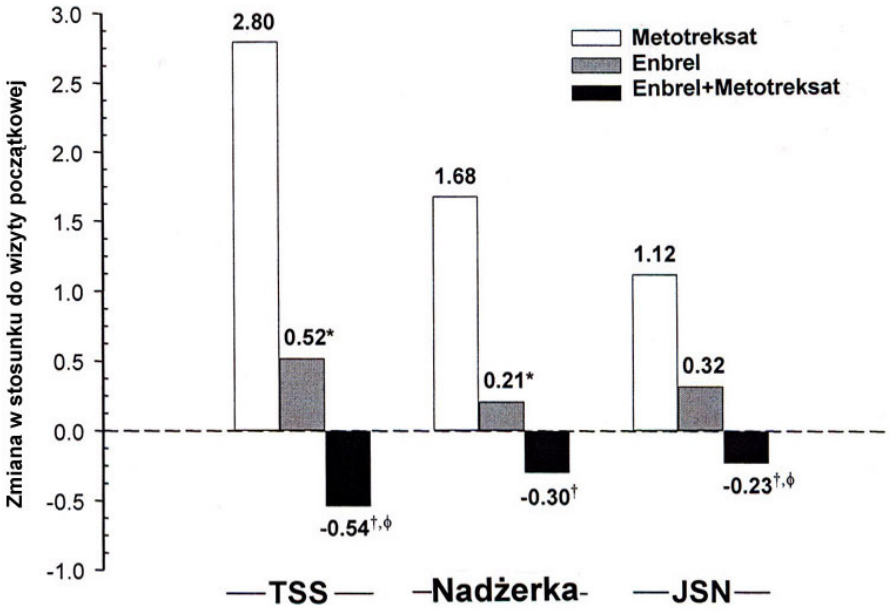
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*.metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50 mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p <0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w

każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36 tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$ 10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze od 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony.
Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 fiolek produktu Enbrel i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”**.**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/006
EU/1/99/126/007
EU/1/99/126/008

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2-ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi 1,7 x 10^6 jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż

do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 - 64 lat.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki, i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo

rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem.Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt

Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*

Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej

z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężke i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

<u>Mechanizm działania</u>
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>
W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z

zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

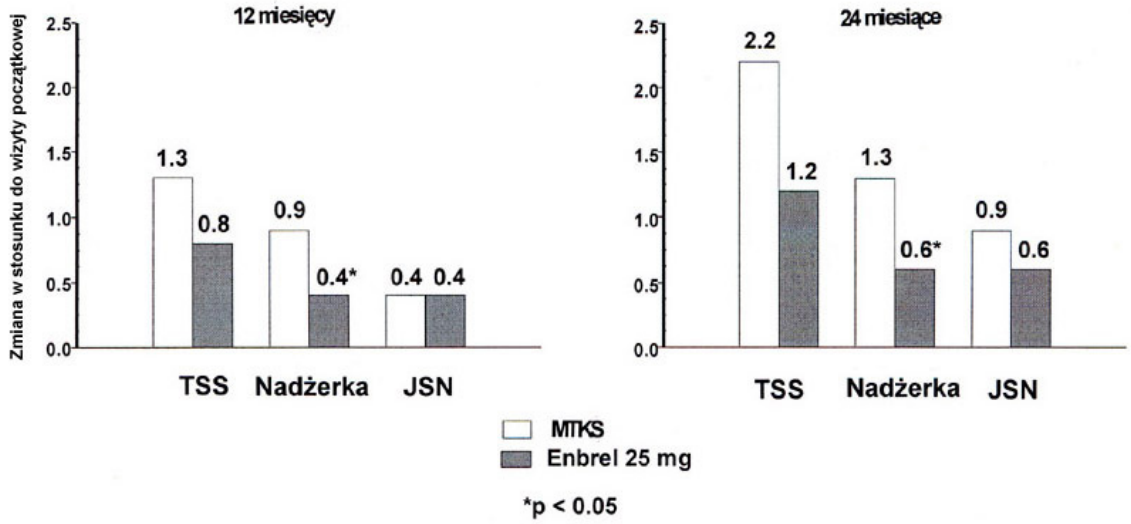
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym

44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku tego badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

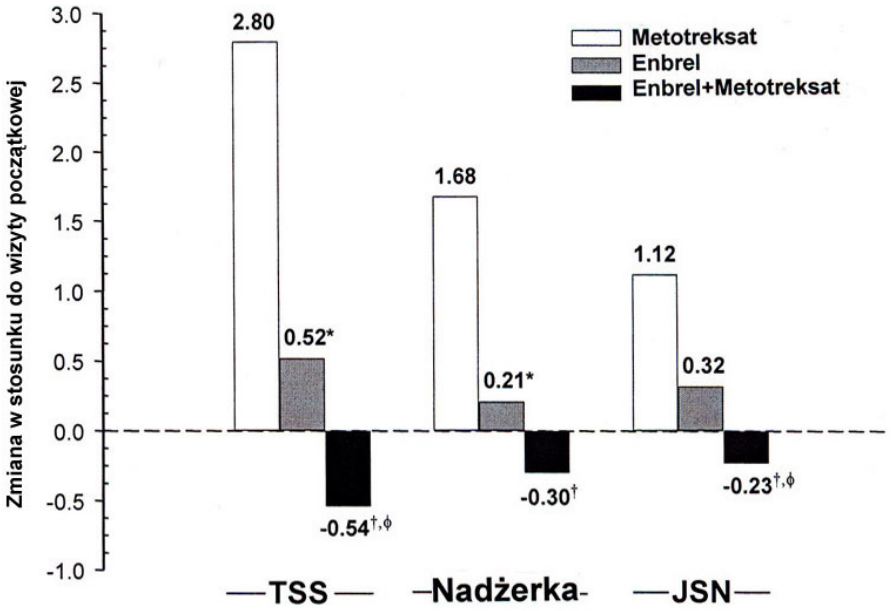
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapalenime stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź ACR w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: p < 0,001, Enbrel vs. placebo
c: p < 0,01, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby (p < 0,001), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (p <0,001).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel, odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby móc ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja

pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg, lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna w temperaturze od 2°C do 8°C utrzymuje się przez 48 godzin po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt należy natychmiast zużyć. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania spoczywa na użytkowniku, i zwykle nie może być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I.
Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 fiolek produktu Enbrel, 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawek z rozpuszczalnikiem, 2, 4 lub 12 igieł, 2, 4 lub 12 nasadek na fiolkę oraz 4, 8 lub 24 gaziki nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Enbrel nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego jego roztwory w wodzie do wstrzykiwań należy podawać niezwłocznie po przygotowaniu, najpóźniej w ciągu 6 godzin. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/009
EU/1/99/126/010
EU/1/99/126/011

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 25 mg etanerceptu. Po przygotowaniu, roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Roztwór zawiera 9 mg/ml alkoholu benzylowego jako środek konserwujący (patrz punkt 4.4). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie, lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Każda fiolka produktu Enbrel 25 mg/ml powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki u tego samego pacjenta.

Dawkowanie

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

Produktu Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom ponieważ rozpuszczalnik zawiera alkohol benzylowy

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel, u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub

placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

Alkohol benzylowy
Enbrel zawiera alkohol benzylowy jako substancję pomocniczą, co może powodować wystąpienie reakcji toksycznych i anafilaktycznych u niemowląt i dzieci w wieku do 3 lat. Nie wolno podawać produktu Enbrel wcześniakom i noworodkom.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w

grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz poniżej: ”Działania niepożądane u dorosłych”). Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta) a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48 tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli

Działania niepożądane u dorosłych
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*

Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów†

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry) zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.
†Patrz powyżej podpunkt: „Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni

produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa".

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z trzech badań z udziałem pacjentów z wielostawowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą), czterech badań dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2. pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.
Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu

z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3, oraz BSA ≥10% i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

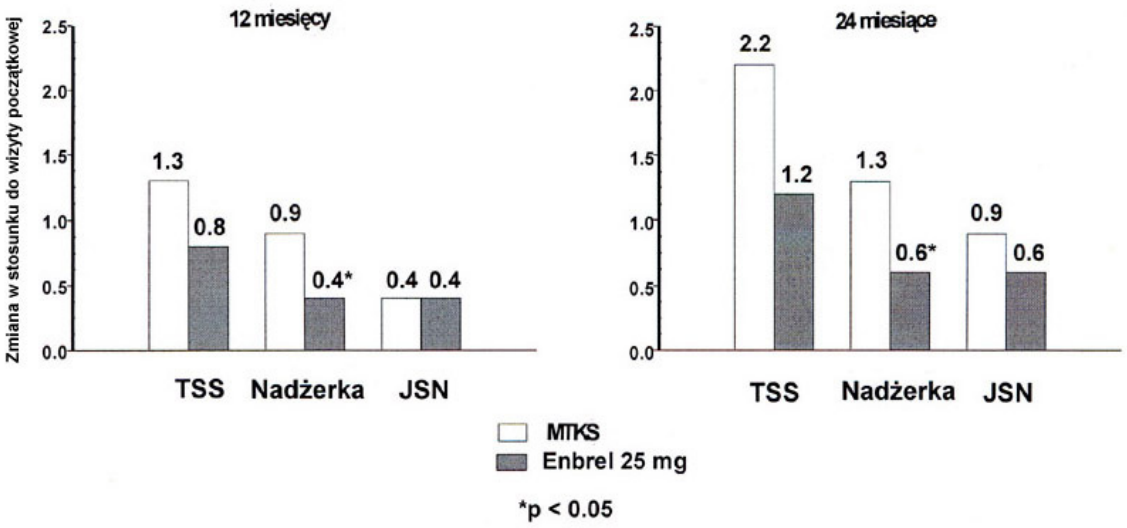
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w

poprzednich dwóch próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

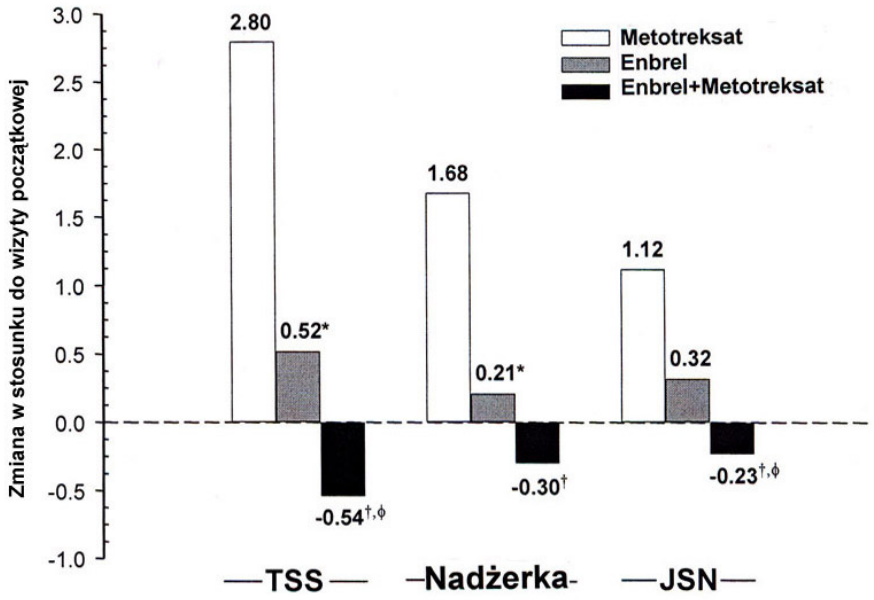
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjneci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę

każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie z zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	----------Badanie 2----------					---------- Badanie 3----------			---------- Badanie 4----------		
		---------Enbrel---------					--------Enbrel------			-------Enbrel------	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA [b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci byli obserwowani w czasie wstrzymania leczenia pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określano jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano objawów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy

ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 μg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Dorośli

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań
Alkohol benzylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna utrzymuje się przez 14 dni w temperaturze od 2°C do 8°C po sporządzeniu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony produkt może być przechowywany przez 14 dni w temperaturze od 2°C do 8°C. Użytkownik odpowiada za inny czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi bakteriostatyczną wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I, a igły ze stali nierdzewnej.
Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel, 4 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 8 pustych plastikowych strzykawek, 20 igieł ze stali nierdzewnej oraz 24 gaziki nasączone alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania, podania i ponownego użycia rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka produktu zawiera 25 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg

raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel."

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej"), należy rozpocząć jej leczenie

zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera lateks (sucha guma naturalna), co może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na

pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badania kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności

leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B,

półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężke i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

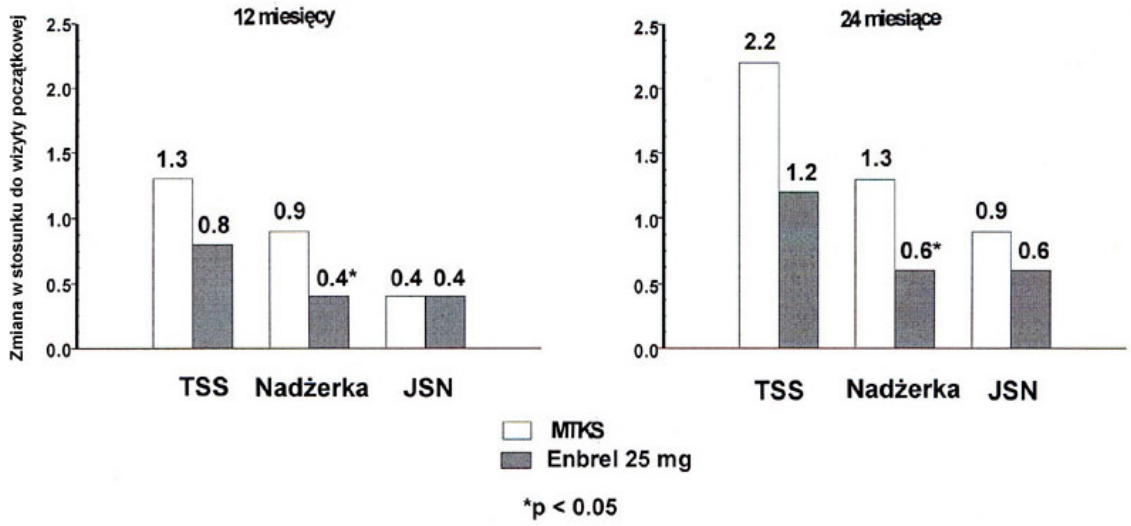
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym ze ślepym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu

pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrelu i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

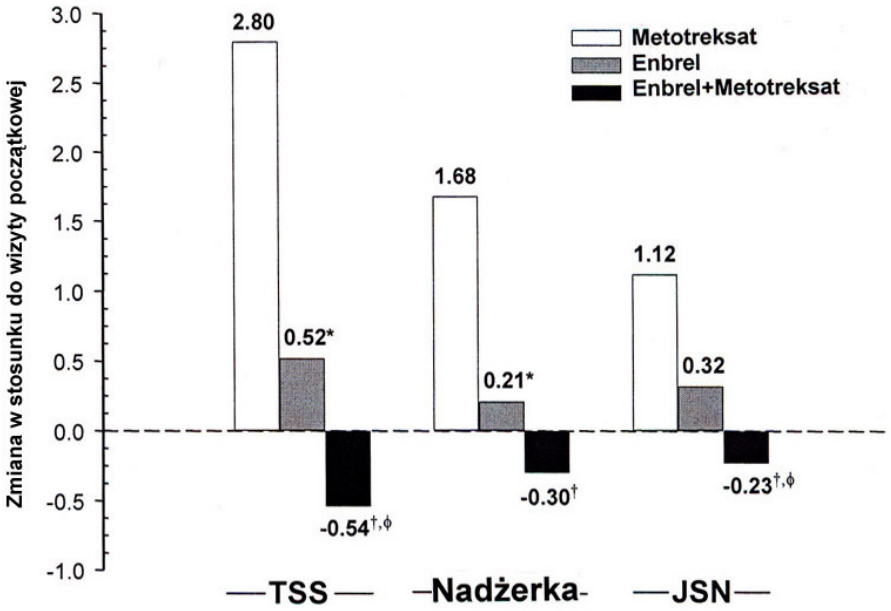
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. produktu Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel vs. metotreksat vs. Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*.metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym

zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p <0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo		
b: $p = 0,002$, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja

pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg, lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech

choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i(lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, z ograniczoną ruchomością, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u

niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
L-argininy chlorowodorek
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.
Opakowanie kartonowe zawiera 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki produktu Enbrel i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Enbrel w ampułkostrzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy ampułkostrzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka produktu zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż

do 24 tygodnia. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież
Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Osłonka igły ampułkostrzykawki zawiera lateks (sucha guma naturalna), który może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego

Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną szczepionkę pneumokokową, polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem

Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B,

półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnia trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i otwartych badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężke i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

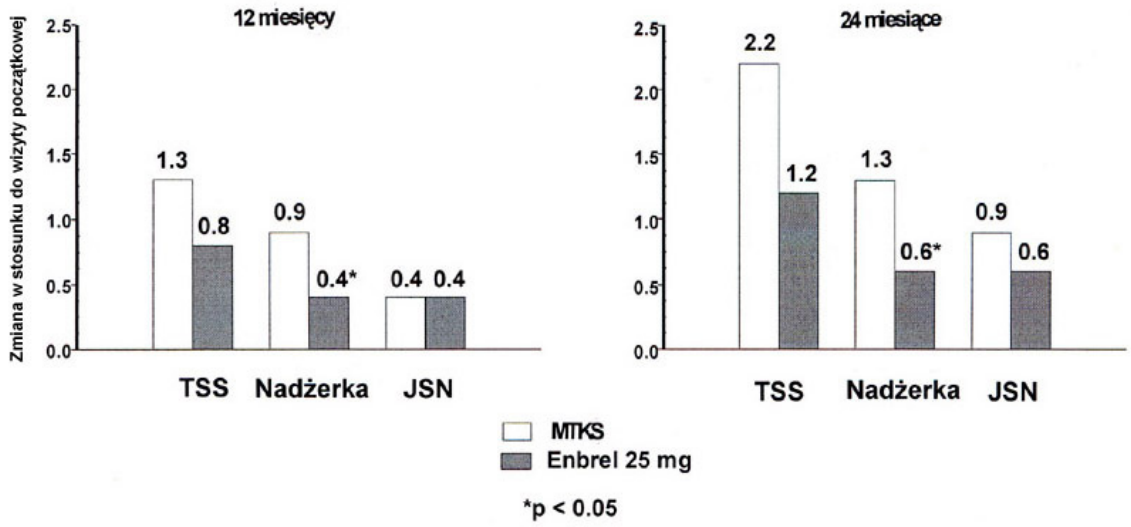
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez

okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrelu i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

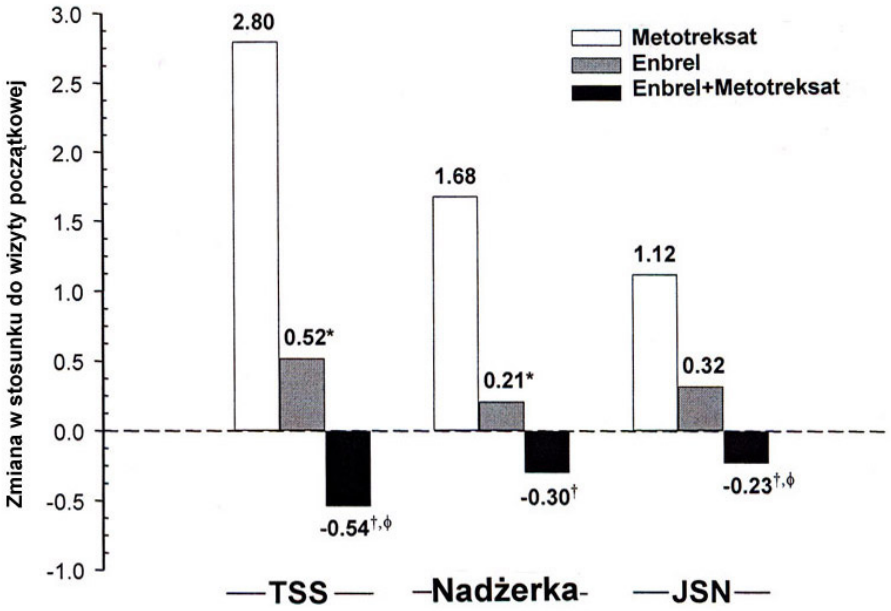
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1.6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0.05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0.05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*.metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p <0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjenci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w

każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg, lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3., większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech

choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u

niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
L-argininy chlorowodorek
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta ampułkostrzykawka (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem.
Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawek produktu Enbrel i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Osłonka igły zawiera suchą gumę naturalną (lateks) (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wstrzyknięciem należy poczekać, aby produkt Enbrel w ampułkostrzykawce osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy ampułkostrzykawka osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz zawiera 50 mg etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów
Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów
Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Produkt Enbrel we wstrzykiwaczu jest dostępny w dawce 50 mg. Inne postaci produktu Enbrel są dostępne w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Łuszczyca zwykła (plackowata)
Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg

raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodnia. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

Dzieci i młodzież
Dawkowanie produktu Enbrel zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów ważących mniej niż 62,5 kg należy podawać produkt Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań) w dawce przeliczonej na kg masy ciała. Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami.Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z użyciem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBv powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5)

Reakcje alergiczne
Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera lateks (sucha guma naturalna), który może powodować wystąpienie reakcji nadwrażliwości w przypadku podawania przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks.

Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego

Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną szczepionkę pneumokokową, polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają badania długoterminowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami), 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbąprzeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi

produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów*

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry) zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B,

półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnie trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i otwartych badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężke i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie produktu Enbrel i anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych. Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48-tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W tym podpunkcie przedstawione są dane z czterech randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, jednego badania u dorosłych pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), trzech badań u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oceniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

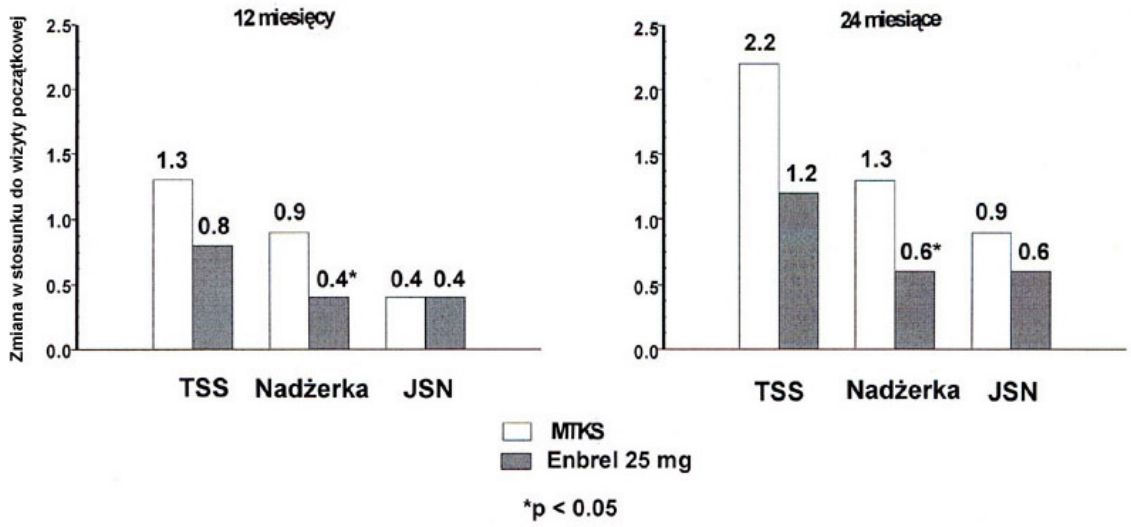
Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez

okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrelu i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

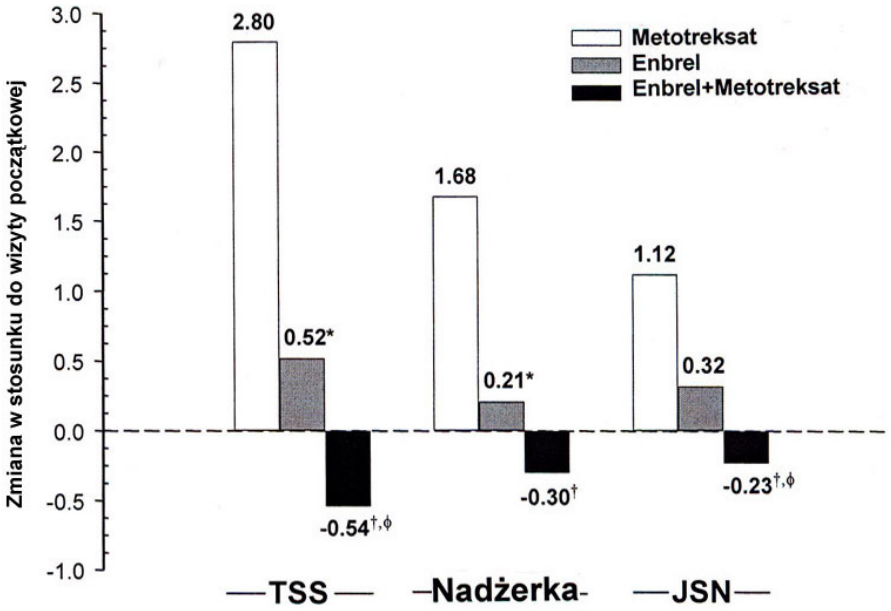
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1.6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0.05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0.05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*.metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii. Stwierdzono, że pojedyncze wstrzyknięcie 50mg/ml etanerceptu jest biorównoważne z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25mg/ml.

Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 205 pacjentów z łuszczycowym

zapaleniem stawów. Badaniem objęto pacjentów w wieku od 18 do 70 lat, z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (co najmniej 3 stawy obrzęknięte i bolesność co najmniej 3 stawów) w jednej z wymienionych postaci: (1) zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych; (2) wielostawowe zapalenie stawów (brak guzków reumatoidalnych, objawowa łuszczyca); (3) okaleczające zapalenie stawów; (4) asymetryczne łuszczycowe zapalenie stawów lub (5) zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. U pacjentów występowała także łuszczyca plackowata z ogniskiem o średnicy ≥ 2 cm. Pacjenci byli uprzednio leczeni niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ - 86%), przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD - 80%) i kortykosteroidami (24%). Pacjenci przyjmujący metotreksat (w stałych dawkach, przez okres co najmniej 2 miesięcy) mogli kontynuować terapię w stałych dawkach ≤ 25 mg metotreksatu na tydzień. Przez 6 miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub placebo (w oparciu o badania dotyczące dawkowania u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów). Po zakończeniu badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą pacjenci mogli zostać włączeni do otwartego, długoterminowego badania, będącego kontynuacją badania na okres nieprzekraczający 2 lat.

Odpowiedź kliniczną przedstawiono jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70 i odsetek pacjentów z poprawą według kryteriów odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang. Psoriatic Arthritis Response Criteria - PsARC). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Odpowiedzi pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów uzyskane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo

	% pacjentów	
Odpowiedź w łuszczycowym zapaleniu stawów	Placebo n = 104	Enbrel[a] n = 101
ACR 20		
3. miesiąc	15	59[b]
6. miesiąc	13	50[b]
ACR 50		
3. miesiąc	4	38[b]
6. miesiąc	4	37[b]
ACR 70		
3. miesiąc	0	11[b]
6. miesiąc	1	9[c]
PsARC		
3. miesiąc	31	72[b]
6. miesiąc	23	70[b]

a: 25 mg produktu Enbrel podskórnie, dwa razy w tygodniu
b: $p < 0,001$, Enbrel vs. placebo
c: $p < 0,01$, Enbrel vs. placebo

Wśród pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, którym podawano Enbrel, odpowiedź kliniczna była widoczna już w czasie pierwszej wizyty (po 4 tygodniach) i utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy leczenia. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich objawów choroby ($p < 0,001$), a odpowiedzi były podobne w przypadku równoczesnego stosowania metotreksatu jak też podawania produktu Enbrel w monoterapii. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w każdym przedziale czasowym oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza oceny HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire). U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel we wszystkich przedziałach czasowych wskaźnik niesprawności stawów zmniejszył się w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo ($p <0,001$).

W badaniu z udziałem pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniano zmiany zaobserwowane w badaniu radiograficznym. Wyniki oceny radiograficznej dłoni i nadgarstków były oceniane w 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W tabeli poniżej zaprezentowano zmodyfikowany wynik TSS po 12 miesiącach. W analizie, w której wszystkich pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania uznano za pacjentów z poprawą, odsetek pacjentów bez poprawy (zmiana TSS ≤ 0,5) w 12. miesiącu leczenia był wyższy w grupie otrzymującej Enbrel niż w grupie placebo (odpowiednio 73% i 47%, p ≤ 0,001). Efekt działania leku Enbrel wykazany jako poprawa w badaniu radiograficznym uzyskano u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w drugim roku badania. Spowolnienie uszkodzenia stawów obwodowych obserwowano u pacjentów z wielostawowym symetrycznym zajęciem stawów.

Średnia (SE) roczna poprawa w skali TSS

Czas	Placebo (n = 104)	Etanercept (n = 101)
12. miesiąc	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09)[a]

SE = standard error (błąd statystyczny)
a.p = 0,0001

W badaniu z podwójnie ślepą próbą podawanie leku Enbrel powodowało poprawę sprawności fizycznej w przypadku leczenia długoterminowego, trwającego do 2 lat.

Ze względu na małą liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest wystarczających danych o skuteczności produktu Enbrel u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i okaleczającą łuszczycową artropatią.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu, obejmujących pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Uzasadnienie skuteczności schematu podawania leku raz w tygodniu w tej grupie pacjentów zostało oparte na danych pochodzących z badania obejmującego pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Dorośli pacjenci z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa
Skuteczność produktu Enbrel w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa była oceniana w 3 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, porównujących działanie produktu Enbrel 25 mg podawanego dwa razy w tygodniu i placebo. Badanie objęło 401 pacjentów, z których grupa 203 była leczona produktem Enbrel. Największe z tych badań (n=277) dotyczyło pacjentów pomiędzy 18. a 70. rokiem życia, z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa definiowanym jako punktacja ≥ 30 wg wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale -VAS), dotyczącej średniego czasu trwania oraz nasilenia porannej sztywności stawów oraz punktacja ≥ 30 dotycząca przynajmniej 2 z 3 objawów: ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta; średnia punktacja wg wizualnej skali analogowej (VAS) dotycząca nocnych bólów pleców oraz ogólnego bólu pleców; średnia z 10 pytań, które wchodzą w skład Współczynnika Sprawności Funkcjonalnej (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI). Pacjenci otrzymujący przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kortykosteroidy mogli kontynuować leczenie z zastosowaniem stałej dawki. Pacjenci z całkowitym zesztywnieniem kręgosłupa nie byli włączeni do badania. Dawka 25 mg produktu Enbrel (w oparciu o dawkę potwierdzoną badaniami u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów) lub placebo były podawane podskórnie dwa razy w tygodniu przez 6 miesięcy 138 pacjentom.

Wstępna ocena skuteczności (ASAS 20) wykazała ≥ 20% poprawy w przynajmniej 3 z 4 punktów ASAS ang. Assesment in Ankylosing Spondylitis (całkowita ocena stanu zdrowia przez pacjenta, ból

pleców, BASFI oraz stan zapalny) oraz brak pogorszenia w pozostałych punktach. ASAS 50 i 70 oznacza odpowiednio 50% lub 70% poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów.

U pacjentów leczonych produktem Enbrel, w porównaniu z placebo, stwierdzono znaczną poprawę w ASAS 20, ASAS 50 i ASAS 70 nawet 2 tygodnie po rozpoczęciu terapii.

Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w badaniu kontrolowanym placebo		
	Procent pacjentów	
Odpowiedź pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Placebo N = 139	Enbrel N = 138
ASAS 20		
2 tygodnie	22	46[a]
3 miesiące	27	60[a]
6 miesięcy	23	58[a]
ASAS 50		
2 tygodnie	7	24[a]
3 miesiące	13	45[a]
6 miesięcy	10	42[a]
ASAS 70		
2 tygodnie	2	12[b]
3 miesiące	7	29[b]
6 miesięcy	5	28[b]
a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo		
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo		

Wśród pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy otrzymywali Enbrel odpowiedź kliniczna pojawiała się w czasie pierwszej wizyty (po 2 tygodniach) i utrzymywała się w ciągu 6 miesięcy terapii. Odpowiedź na leczenie była podobna u pacjentów stosujących i niestosujących równocześnie innej terapii w momencie rozpoczęcia badania.

Podobne wyniki obserwowano w 2 mniejszych badaniach u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

W czwartym badaniu, bezpieczeństwo i skuteczność dawki 50 mg produktu Enbrel (dwa podskórne wstrzyknięcia dawki 25 mg) podawanego raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były oceniane w kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą obejmującym 365 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu były podobne.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjneci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w

każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg, lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p<0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	Badanie 2					Badanie 3			Badanie 4		
		Enbrel					Enbrel			Enbrel	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tyd z. 12	25 mg BIW n = 162 tyd z. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tyd z. 12	50 mg BIW n = 164 tyd z. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci po zaprzestaniu leczenia byli obserwowani pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określanego jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano efektu z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) ($p<0,0001$). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2., pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów

wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.

W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.

W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS, większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA $\geq$ 3, oraz BSA $\geq$10% i PASI $\geq$ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	Placebo (N = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA "czysta" lub "prawie czysta", n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego 48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna pozwoliła na analizę wpływu zaawansowanego wieku na stężenie etanerceptu w surowicy. Klirens i objętość dystrybucji etanerceptu u pacjentów w wieku 65 do 87 lat były podobne do oznaczonych dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 µg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
L-argininy chlorowodorek
Sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny
Sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Enbrel może być przechowywany w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy umieszczać produktu ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, należy go wyrzucić.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacz (MYCLIC) zawierający ampułkostrzykawkę z produktem Enbrel. Strzykawka znajdująca się w środku wstrzykiwacza wykonana jest z przezroczystego szkła typu I z igłą ze stali nierdzewnej rozmiaru 27G, gumową osłonką na igłę i plastikowym tłokiem. Osłonka igły wstrzykiwacza zawiera suchą gumę naturalną (pochodna lateksu). Patrz punkt 4.4.
Opakowanie kartonowe zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy produktu Enbrel i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed wstrzyknięciem należy poczekać aby produkt Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową (około 15 do 30 minut). W czasie, gdy wstrzykiwacz osiąga temperaturę pokojową, nie należy zdejmować osłonki igły. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić, czy roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony cząstek stałych.

Obszerna instrukcja dotycząca podania produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku Enbrel”.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu, roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO). Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora-2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH_2 i CH_3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH_1 obecnego w IgG1. Cząsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)
Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie, lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Dawkowanie

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Postać 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Każda fiolka produktu Enbrel 10 mg powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (patrz punkt 5.1).

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)
Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić Enbrel proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika (patrz punkt 6.6).

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńczonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia
Należy zbadać, czy u pacjentów nie występują ewentualne infekcje przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel, w jego trakcie i po jego zakończeniu, uwzględniając, że średni okres półtrwania etanerceptu wynosi około 70 godz. (zakres: 7-300 godz.).

Opisywano występowanie ciężkich zakażeń, posocznicy, gruźlicy i zakażeń drobnoustrojami oportunistycznymi, w tym inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Zakażenia te były wywołane przez bakterie, mykobakterie, grzyby i wirusy. W niektórych przypadkach zakażeń, szczególnie zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, nie rozpoznano przyczyny zakażenia, co powodowało opóźnienie we wdrożeniu prawidłowego leczenia i czasami zgon. Podczas oceny pacjenta w kierunku zakażeń, należy wziąć pod uwagę narażenie pacjenta na zakażenia oportunistyczne (np. narażenie na grzybice endemiczne).

Pacjenci leczeni produktem Enbrel, u których w trakcie leczenia wystąpiło nowe zakażenie, powinni podlegać ścisłej obserwacji. Podawanie produktu Enbrel należy przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu produktu Enbrel u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie, lub z chorobami współistniejącymi, sprzyjającymi występowaniu zakażeń, takimi jak np. zaawansowana lub niepoddająca się leczeniu cukrzyca.

Gruźlica
Istnieją doniesienia o przypadkach czynnej gruźlicy, w tym prosówki i gruźlicy umiejscowionej poza płucami u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej ("utajonej") gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny z osobistą historią gruźlicy lub ewentualnych wcześniejszych kontaktów z gruźlicą, i wcześniejszym i (lub) aktualnym leczeniem immunosupresyjnym. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe, tzn. tuberkulinową próbę skórną i prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej (zgodnie z miejscowymi zaleceniami). Zaleca się zapisywanie informacji o przeprowadzeniu tych badań w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających zmniejszoną odporność.

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Enbrel w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy u pacjenta. W przypadku rozpoznania gruźlicy nieczynnej („utajonej”), należy rozpocząć jej leczenie zgodnie z miejscowymi zaleceniami przed rozpoczęciem podawania leku Enbrel. W takiej sytuacji należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania leku Enbrel.

W trakcie leczenia produktem Enbrel lub po jego zakończeniu, wszyscy pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych, które mogłyby wskazywać na gruźlicę (np. utrzymujący się kaszel, wyniszczenie i (lub) utrata masy ciała, niewielka gorączka).

Nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B
Istnieją doniesienia o nawrocie wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa, a którym podawano produkty będące antagonistami TNF, w tym Enbrel. Przed rozpoczęciem terapii z u życiem leku Enbrel, pacjenci zagrożeni infekcją HBV powinni zostać przebadani pod kątem wcześniej przebytego zakażenia HBV. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Enbrel u pacjentów rozpoznanych jako nosiciele HBV. W przypadku podawania leku Enbrel pacjentom, będącym nosicielami HBV, należy obserwować ich pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV, a w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie.

Zaostrzenie zapalenia wątroby typu C
Zgłaszano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby typu C u pacjentów, którym podawano lek Enbrel. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Enbrel u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C w wywiadzie.

Równoczesne leczenie anakinrą
Równoczesne podawanie produktu Enbrel i anakinry było związane z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i neutropenii niż w przypadku monoterapii produktem Enbrel. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i anakinry (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Reakcje alergiczne
Często stwierdzano reakcje alergiczne związane z podawaniem produktu Enbrel. Odnotowano reakcje alergiczne obejmujące obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę; występowały też ciężkie reakcje alergiczne. W przypadku wystąpienia jakiejkolwiek ciężkiej reakcji alergicznej lub reakcji anafilaktycznej, stosowanie produktu Enbrel należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednią terapię.

Immunosupresja
TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje więc prawdopodobieństwo, że leczenie antagonistami TNF (włączając Enbrel) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom. W badaniu obejmującym 49 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, nie potwierdzono zaburzeń nadwrażliwości typu późnego, obniżenia poziomu immunoglobulin lub zmian ilościowych w populacjach komórek efektorowych.

U dwóch pacjentów chorych na idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów rozwinęło się zakażenie wirusem ospy wietrznej oraz objawy przedmiotowe i podmiotowe aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych. Pacjenci poddani znaczącej ekspozycji na wirusa ospy wietrznej powinni czasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Enbrel, a lekarz powinien rozważyć zastosowanie u nich immunoglobuliny przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca jako leczenie zapobiegawcze.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Enbrel u pacjentów z immunosupresją.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

Guzy lite i nowotwory układu krwiotwórczego (wyłączając raka skóry)
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki występowania różnych nowotworów złośliwych (w tym rak piersi, płuc, chłoniak) (patrz punkt 4.8).

W grupie kontrolowanych badań klinicznych z antagonistami TNF u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF zaobserwowano więcej przypadków chłoniaka niż w grupie kontrolnej. Jednakże występowały one rzadko, a okres obserwacji po odstawieniu leku u pacjentów przyjmujących placebo był krótszy niż u pacjentów, u których zastosowano leczenie antagonistami TNF. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki białaczki u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Istnieje zwiększone ryzyko podstawowe wystąpienia chłoniaka i białaczki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą, wysoce aktywną, chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka.

Według obecnego stanu wiedzy nie można wykluczyć możliwości wystąpienia chłoniaków, białaczki lub innych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, lub guzów litych u pacjentów leczonych antagonistami TNF. Należy zachować ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu antagonistów TNF u pacjentów z nowotworami złośliwymi w wywiadzie lub podczas podejmowania decyzji o kontynuowaniu leczenia u pacjentów, u których rozwinął się nowotwór złośliwy.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, niekiedy prowadzących do zgonu, u dzieci, młodzieży i młodych ludzi (w wieku do 22 lat) leczonych antagonistami TNF (rozpoczęcie terapii w wieku ≤ 18 lat), w tym produktem Enbrel. Około połowę tych przypadków stanowiły chłoniaki. Pozostałe przypadki to różnorodne nowotwory, w tym rzadkie nowotwory złośliwe typowe dla immunosupresji. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia nowotworów u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

Rak skóry
U pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym Enbrel, odnotowano przypadki czerniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. NMSC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo sporadyczne przypadki raka z komórek Merkela u pacjentów otrzymujących Enbrel. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry u wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z grupy podwyższonego ryzyka.
Porównując wyniki kontrolowanych badań klinicznychu pacjentów otrzymujących Enbrel zaobserwowano większą ilość przypadków nieczerniakowego raka skóry niż u pacjentów z grupy kontrolnej, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą.

Szczepienia
Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem Enbrel. Nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane pacjentom stosującym Enbrel. W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, w którym brali udział dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, w 4. tygodniu badania 184 pacjentów otrzymało wielowalentną, pneumokokową szczepionkę polisacharydową. W badaniu tym u większości pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów otrzymujących Enbrel, wystąpiła odpowiednia odpowiedź immunologiczna komórek B na pneumokokową szczepionkę polisacharydową, ale miana przeciwciał w całości były umiarkowanie niższe i u kilku pacjentów wystąpił dwukrotny wzrost miana przeciwciał w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi produktu Enbrel. Kliniczne znaczenie tego spostrzeżenia nie jest znane.

Powstawanie autoprzeciwciał
Leczenie produktem Enbrel może spowodować powstanie przeciwciał autoimmunologicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje hematologiczne
U pacjentów leczonych produktem Enbrel obserwowano rzadkie przypadki pancytopenii i bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej, niekiedy prowadzące do zgonu. W przypadku pacjentów z zaburzeniami składu krwi (dyskrazje) w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia produktem Enbrel. Wszyscy pacjenci leczeni produktem Enbrel oraz ich rodzice i (lub) opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów przedmiotowych, i podmiotowych wskazujących na dyskrazję lub zakażenie (np. utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość). Pacjenci tacy wymagają natychmiastowego zbadania, w tym wykonania pełnej morfologii. W przypadku potwierdzenia dyskrazji, należy odstawić Enbrel.

Zaburzenia neurologiczne
Obserwowano rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN u pacjentów leczonych produktem Enbrel (patrz punkt 4.8). Dodatkowo zgłaszano bardzo rzadko przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych (w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ leczenia produktem Enbrel, u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, to badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem innych antagonistów TNF u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym wykazały wzrost aktywności procesu chorobowego. Należy uważnie oszacować stosunek ryzyka do korzyści, w tym dokonać oceny stanu neurologicznego, przepisując Enbrel pacjentom z zespołami demielinizacyjnymi we wczesnej fazie lub w wywiadzie, lub pacjentom, u których występuje zwiększone ryzyko rozwinięcia się zespołu demielinizacyjnego.

Leczenie skojarzone
Dwuletnie kontrolowane badanie kliniczne u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dotyczące jednoczesnego stosowania produktu Enbrel i metotreksatu nie przyniosło żadnych niespodziewanych wyników dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa produktu Enbrel stosowanego jednocześnie z metotreksatem był podobny do profilu bezpieczeństwa uzyskanego w badaniach, w których Enbrel i metotreksat stosowano pojedynczo. Trwają długoterminowe badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu Enbrel z metotreksatem. Nie określono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Enbrel w skojarzeniu z innymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD).

Nie oceniano stosowania produktu Enbrel w połączeniu z innymi formami terapii układowej lub fototerapią w leczeniu łuszczycy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby
Z danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania produktu Enbrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby (patrz punkt 5.2); doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktu u tych pacjentów jest ograniczone.

Zastoinowa niewydolność serca
Lekarze powinni zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Enbrel pacjentom z zastoinową niewydolnością serca. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u osób przyjmujących Enbrel obserwowano przypadki nasilania się zastoinowej niewydolności serca, o ustalonej lub nieustalonej etiologii. Dwa duże badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Enbrel w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zostały wcześniej zakończone z powodu braku skuteczności leczenia. Chociaż dane uzyskane w wyniku przeprowadzenia jednego z tych badań nie są rozstrzygające, ich wyniki sugerują możliwość wystąpienia tendencji do pogarszania przebiegu zastoinowej niewydolności serca u pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Alkoholowe zapalenie wątroby
W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu II fazy u 48 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego alkoholowym zapaleniem wątroby, którym podawano Enbrel lub placebo, produkt Enbrel nie był skuteczny, a odsetek zgonów u pacjentów leczonych produktem

Enbrel był znacznie wyższy po 6 miesiącach. W związku z tym nie należy stosować produktu Enbrel w leczeniu alkoholowego zapalenia wątroby. Lekarze powinni zachować ostrożność stosując produkt Enbrel u pacjentów, u których stwierdzono również umiarkowane do ciężkiego alkoholowe zapalenie wątroby.

Ziarniniakowatość Wegenera
W kontrolowanym placebo badaniu, w którym dodatkowo, oprócz standardowej terapii (w tym cyklofosfamidem lub metotreksatem i glikokortykosteroidami) 89 dorosłych pacjentów było leczonych produktem Enbrel średnio przez okres 25 miesięcy, nie wykazano skuteczności produktu Enbrel w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera. Częstość występowania pozaskórnych nowotworów różnego rodzaju była znacznie wyższa u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż w grupie kontrolnej. Produkt Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą
Po rozpoczęciu leczenia produktem Enbrel u pacjentów przyjmujących leki przeciwcukrzycowe zgłaszano przypadki wystąpienia hipoglikemii, co wymagało zmniejszenia dawki tych leków u niektórych z pacjentów.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W badaniach trzeciej fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów i zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa nie obserwowano różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych i ciężkich zakażeń pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami młodszymi przyjmującymi Enbrel. Jednak podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność zwłaszcza w odniesieniu do możliwości wystąpienia zakażenia.

Dzieci i młodzież

Szczepienia
Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby pacjenci z grupy dzieci i młodzieży byli poddani wszystkim szczepieniom wymaganym przez obowiązujące wytyczne dotyczące szczepień ochronnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Enbrel (patrz powyżej Szczepienia).

Nieswoiste zapalenie jelit oraz zapalenie błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Równoczesne stosowanie anakinry
U dorosłych pacjentów, u których stosowano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano zwiększenie częstości występowania ciężkich zakażeń w porównaniu do pacjentów leczonych tylko produktem Enbrel lub tylko anakinrą (dane historyczne).

Dodatkowo, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym w grupie dorosłych pacjentów otrzymujących metotreksat jako lek podstawowy, w grupie pacjentów leczonych produktem Enbrel i anakinrą zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii w porównaniu z pacjentami, leczonymi produktem Enbrel (patrz punkty 4.4 i 4.8). Nie wykazano większych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania produktu Enbrel i anakinry, i z tego względu nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania.

Równoczesne leczenie abataceptem
W badaniach klinicznych równoczesne podawanie produktu Enbrel i abataceptu prowadziło do zwiększenia liczby przypadków wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Nie wykazano zwiększonych korzyści klinicznych wynikających z jednoczesnego zastosowania tych leków; jednoczesne stosowanie tych produktów nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie sulfasalazyny
W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano Enbrel, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną.

Brak interakcji
W badaniach klinicznych nie obserwowano występowania interakcji podczas przyjmowania produktu Enbrel z glikokortykosteroidami, salicylanami (z wyjątkiem sulfasalazyny), niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), lekami przeciwbólowymi i metotreksatem. Zalecenia dotyczące szczepień – patrz punkt 4.4.

Nie obserwowano klinicznie znaczących farmakokinetycznych interakcji między lekami w badaniach z metotreksatem, digoksyną i warfaryną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie odpowiedniej antykoncepcji, aby nie zachodziły w ciążę w trakcie leczenia produktem Enbrel oraz przez trzy tygodnie po przerwaniu leczenia.

Ciąża
Badania toksyczności rozwojowej prowadzone na szczurach i królikach nie wykazały zależnego od etanerceptu, szkodliwego działania na płody lub noworodki szczurów. Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Enbrel u kobiet ciężarnych. Dlatego też stosowanie produktu Enbrel w ciąży nie jest zalecane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy etanercept przenika do mleka matki. Po podskórnym podaniu karmiącym samicom szczurów etanercept był wydzielany z mlekiem i wykrywany w surowicy młodych szczurów. Z uwagi na fakt, iż immunoglobuliny, podobnie jak wiele innych leków, mogą być wydzielane do mleka ludzkiego, należy dokonać wyboru między zaprzestaniem karmienia piersią lub przerwaniem leczenia produktem Enbrel, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność
Nie są dostępne dane niekliniczne z badań około- i pourodzeniowej toksyczności etanerceptu oraz wpływu etanerceptu na płodność i ogólne zdolności rozrodcze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Uogólniając - zdarzenia niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów były podobne pod względem częstości występowania i rodzaju do zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów dorosłych (patrz poniżej: ”Działania niepożądane u dorosłych”). Różnice między dziećmi i dorosłymi oraz inne szczególne uwarunkowania omówiono w poniższych akapitach.

Zakażenia obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów w wieku od 2 do 18 lat miały ogólnie łagodny do umiarkowanego przebieg i pokrywały się z zakażeniami powszechnie występującymi w populacji dzieci i młodzieży leczonej ambulatoryjnie. Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowano ospę wietrzną z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, które ustąpiły bez następstw klinicznych (patrz także punkt 4.4), zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, depresję/zaburzenia osobowości, owrzodzenia skóry, zapalenie przełyku/nieżyt żołądka, wstrząs septyczny w przebiegu zakażenia paciorkowcem grupy A, cukrzyca typu I, infekcje tkanek miękkich i ran po zabiegach chirurgicznych.

W jednym badaniu u dzieci z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, w wieku od 4 do 17 lat, u 43 z 69 dzieci (62%) wystąpiły zakażenia w trakcie przyjmowania produktu Enbrel w okresie 3 miesięcy trwania badania (część 1 otwarta), a częstość i nasilenie zakażeń były podobne do zaobserwowanych u 58 pacjentów, którzy brali udział w trwającym 12 miesięcy otwartym rozszerzeniu badania. Rodzaj i proporcje występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów były podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, biorących udział w badaniach produktu Enbrel. Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg. Niektóre zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie 69 pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez 3 miesiące, niż w grupie 349 pacjentów dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Do zdarzeń tych należały: bóle głowy (19% pacjentów, 1,7 zdarzeń/pacjento-rok), nudności (9%, 1,0 zdarzenie/pacjento-rok), bóle brzucha (19%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok) i wymioty (13%, 0,74 zdarzenie/pacjento-rok).

W badaniach klinicznych u pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów zgłoszono 4 przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit oraz zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel, w tym bardzo małą liczbę przypadków wskazujących na nawrót działania niepożądanego po ponownym zastosowaniu produktu (ang. *positive rechallenge*) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w 48 tygodniowym badaniu z udziałem 211 dzieci w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą), były podobne do tych, które obserwowano we wcześniejszych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dorośli

Działania niepożądane u dorosłych
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg

oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych
Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często (≥1/10 pacjentów), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Bardzo często:	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)*
Niezbyt często:	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica)*
Rzadko:	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne i atypowe mykobakteryjne)*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):

Niezbyt często:	nieczerniakowy rak skóry* (patrz punkt 4.4)
Rzadko:	chłoniak, czerniak (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana:	białaczka, rak z komórek Merkela (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często:	trombocytopenia
Rzadko:	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia*
Bardzo rzadko:	niedokrwistość aplastyczna*

Zaburzenia układu immunologicznego:

Często:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał*
Niezbyt często:	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko:	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana:	zespół aktywacji makrofagów†

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko:	drgawki przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia (patrz punkt 4.4)
Bardzo rzadko:	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demilinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Niezbyt często:	zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia serca:

Rzadko:	zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często:	świąd
Niezbyt często:	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)
Rzadko:	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry) zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Bardzo rzadko:	martwica toksyczno-rozpływna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)*
Często:	gorączka

*Patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”.
† Patrz powyżej podpunkt: „Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory i zaburzenia limfoproliferacyjne
Zaobserwowano sto dwadzieścia dziewięć (129) nowych przypadków nowotworów różnego rodzaju w grupie 4114 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, biorących udział w trwających około 6 lat badaniach klinicznych produktu Enbrel, włączając 231 pacjentów leczonych produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w trakcie dwuletniego badania aktywnie kontrolowanego. Odnotowana częstość występowania nowotworów była podobna do spodziewanej zachorowalności na nowotwory w populacji objętej badaniami. W badaniu klinicznym trwającym około 2 lat, obejmującym 240 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych produktem Enbrel, odnotowano wystąpienie 2 przypadków nowotworów. W trwających ponad 2 lata badaniach klinicznych, obejmujących 351 pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, odnotowano wystąpienie 6 przypadków nowotworów u pacjentów leczonych produktem Enbrel. W grupie 2 711 pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oraz otwartych, trwających do 2,5 roku, stwierdzono 30 przypadków nowotworów i 43 przypadki nieczerniakowatego raka skóry.

W grupie 7 416 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i łuszczycą zwykłą, leczonych produktem Enbrel w badaniach klinicznych, odnotowano 18 przypadków wystąpienia chłoniaka.

Przypadki występowania różnych nowotworów (w tym raka piersi, płuca i chłoniaka) odnotowano także po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
U pacjentów z chorobami reumatycznymi leczonych produktem Enbrel znacznie częściej (w porównaniu z placebo) występowały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (36% w stosunku do 9%). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Średni czas utrzymywania się odczynów miejscowych wynosił około 3 do 5 dni. W większości przypadków reakcji miejscowych po podaniu produktu Enbrel nie stosowano żadnego leczenia, a u pacjentów, u których leczenie takie wprowadzono, stosowano produkty działające miejscowo, takie jak kortykosteroidy lub doustne leki przeciwhistaminowe. Ponadto u niektórych pacjentów, równolegle z reakcjami miejscowymi występującymi w miejscu ostatniego wstrzyknięcia, występowały ponownie reakcje skórne w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia. Reakcje te były na ogół przemijające i nie nawracały w miarę kontynuowania leczenia produktem Enbrel.

W kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), u około 13,6% pacjentów leczonych produktem Enbrel wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu do 3,4% w grupie, której podawano placebo w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Ciężkie zakażenia
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń (śmiertelnych, zagrażających życiu, wymagających leczenia szpitalnego lub dożylnego podawania antybiotyków). Ciężkie zakażenia występowały u 6,3% pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Enbrel przez okres do 48 miesięcy. Należą do nich: ropnie (o różnej lokalizacji), bakteriemia, zapalenie oskrzeli, zapalenie kaletek stawowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie pęcherzyka żółciowego, biegunka, zapalenie uchyłków, zapalenie wsierdzia (podejrzewane), zapalenie żołądka i jelit, zapalenie wątroby typu B, półpasiec, owrzodzenie podudzi, zakażenie jamy ustnej, zapalenie szpiku, zapalenie ucha, zapalenie otrzewnej, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznica, septyczne zapalenie stawów, zapalenie zatok, zakażenie skóry, owrzodzenie skóry, zakażenie układu moczowego, zapalenie naczyń i zakażenie rany. W dwuletnim aktywnie kontrolowanym badaniu, w którym pacjenci byli leczeni produktem Enbrel stosowanym pojedynczo, metotreksatem stosowanym pojedynczo i produktem Enbrel stosowanym jednocześnie z metotreksatem, wskaźnik ciężkich zakażeń był zbliżony w każdej z badanych grup. Aczkolwiek, nie można wykluczyć, że skojarzenie produktu Enbrel z metotreksatem mogłoby być związane z wzrostem wskaźnika zakażeń.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem grupy pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) do 24. tygodnie trwania badania nie odnotowano różnicy w częstości występowania infekcji wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel i pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów leczonych produktem Enbrel stwierdzono ciężkie infekcje, które obejmowały: zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, zapalenie woreczka żółciowego, zapalenie szpiku, zapalenie żołądka, zapalenie wyrostka robaczkowego, paciorkowcowe zapalenie powięzi, zapalenie mięśni, wstrząs septyczny, zapalenie uchyłka i ropień. W badaniach z podwójnie ślepą próbą i badaniach otwartych, dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów u jednego pacjenta odnotowano ciężkie zakażenie (zapalenie płuc).

Ciężkie i śmiertelne zakażenia obserwowano w czasie stosowania produktu Enbrel; odnotowane czynniki chorobotwórcze to bakterie, prątki (w tym gruźlicy), wirusy i grzyby. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Enbrel i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których dodatkowo współistniały inne choroby (np. cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca, czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie) (patrz punkt 4.4). Enbrel może zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych z podawaniem produktu Enbrel w tym zakażeń: inwazyjnych grzybiczych, pierwotniakowych, bakteryjnych (w tym *Listeria* i *Legionella*) oraz atypowych mykobakteryjnych. Na podstawie zebranych danych z badań klinicznych, zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,09% z 15 402 badanych, u których zastosowano produkt Enbrel. Standaryzowany współczynnik ekspozycji wynosił 0,06 przypadków na 100 pacjento-lat. Z danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w przybliżeniu połowa wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń oportunistycznych to inwazyjne zakażenia grzybicze. Najczęściej zgłaszanymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi były zakażenia wywołane przez *Pneumocystis* i *Aspergillus*. Oceniono, że inwazyjne zakażenia grzybicze były przyczyną więcej niż połowy zgonów wśród pacjentów z zakażeniami oportunistycznymi. Przypadki zgonów zgłaszano głównie w przypadku pacjentów z pneumocystozą, z niespecyficznymi układowymi zakażeniami grzybiczymi i aspergilozą (patrz punkt 4.4).

Autoprzeciwciała
Próbki surowicy dorosłych pacjentów badano na obecność autoprzeciwciał w wielu przedziałach czasowych. Wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badanych w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), odsetek osób, u których wystąpiły nowe, dodatnie ANA (≥ 1:40) był większy w grupie leczonej produktem Enbrel (11%) niż w grupie placebo (5%). Procent pacjentów, u których wystąpiły nowe, dodatnie przeciwciała skierowane przeciw podwójnie skręconemu DNA, był również większy w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie placebo i wynosił, oznaczany metodą radioimmunologiczną, odpowiednio 15% i 4%, a z zastosowaniem testu z *Crithidia luciliae* - odpowiednio 3% i 0%. Odsetek pacjentów, u których rozwinęły się przeciwciała antykardiolipinowe był podobny w grupie leczonej produktem Enbrel i w grupie placebo. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Enbrel na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Odnotowano rzadkie przypadki chorych, w tym pacjentów z czynnikiem reumatoidalnym, u których doszło do wytworzenia innych autoprzeciwciał w połączeniu z zespołem toczniopodobnym lub wysypką, opisywaną w przebiegu objawowego klinicznie, potwierdzonego biopsją podostrego lub przewlekłego tocznia skórnego.

Pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, niekiedy kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Choroba śródmiąższowa płuc
Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (obejmujące zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc), niekiedy kończące się zgonem.

Równoczesne stosowanie anakinry
W badaniach, w których dorosłym pacjentom podawano równocześnie produkt Enbrel i anakinrę zaobserwowano wyższy wskaźnik występowania ciężkich infekcji niż u pacjentów, leczonych tylko produktem Enbrel, a u 2% pacjentów (3 ze 139) rozwinęła się neutropenia (całkowita liczba neutrofilów < 1000 mm^3). U jednego pacjenta z neutropenią wystąpiło zapalenie tkanki łącznej, które ustąpiło po leczeniu szpitalnym (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Patrz powyżej „Podsumowanie profilu bezpieczeństwa".

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m^2, po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m^2 dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α), kod ATC: L04AB01.

Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszczycowych, a u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) naciek komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w niedotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75), powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w postaci przezbłonowej i rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF.

TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.

Mechanizm działania
Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej

(plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
W tym podpunkcie przedstawione są dane z trzech badań z udziałem pacjentów z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, jednego badania z udziałem dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą), czterech badań dotyczących dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz czterech badań z udziałem dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel oceniano w dwuczęściowym badaniu, w którym wzięło udział 69 dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowymo, z różnymi typami początku choroby (początek wielostawowy, początek z zajęciem niewielu stawów, początek układowy). Do badania włączono pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie lub nietolerujących leczenia metotreksatem, stosujących ustaloną dawkę pojedynczego niesteroidowego leku przeciwzapalnego i (lub) prednizonu (< 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg). W części 1. badania wszyscy pacjenci otrzymywali podskórnie 0,4 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg na dawkę) produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. W części 2. pacjenci u których stwierdzano odpowiedź kliniczną w 90. dniu badania, byli dzieleni losowo na dwie grupy i otrzymywali nadal Enbrel lub placebo przez 4 miesiące oraz byli oceniani pod względem występowania rzutów choroby. Odpowiedzi na leczenie mierzono przy użyciu ACR Pedi 30, zdefiniowanego jako ≥ 30% poprawa w zakresie co najmniej trzech z sześciu oraz ≥ 30% pogorszenie nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników oceny JRA (ang. Juvenile Rheumatic Arthritis), obejmujących: liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, ograniczenie ruchomości, ogólną ocenę stanu zdrowia dokonywaną przez lekarza i pacjenta lub jego rodziców, ocenę niepełnosprawności, szybkość opadania krwinek (OB). Rzut choroby definiowano jako ≥ 30% pogorszenie trzech z sześciu wskaźników JRA i ≥ 30% poprawa nie więcej niż jednego z sześciu wskaźników JRA, przy co najmniej dwóch stawach z aktywnym zapaleniem.

W części 1. badania, 51 z 69 pacjentów (74%) wykazało odpowiedź kliniczną i zostało włączonych do udziału w części 2. W części 2. badania, rzut choroby miało 6 z 25 pacjentów (24%) nadal leczonych produktem Enbrel i 20 z 26 pacjentów (77%) otrzymujących placebo (p=0,007). Średni czas wystąpienia rzutu choroby liczony od rozpoczęcia części 2 badania wynosił ≥ 116 dni u pacjentów leczonych produktem Enbrel i 28 dni u pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 90 dniu leczenia, którzy zostali włączeni do 2 części badania, u niektórych pacjentów otrzymujących nadal Enbrel następowała dalsza poprawa między 3 a 7 miesiącem leczenia, podczas gdy poprawa taka nie następowała u żadnego z pacjentów z grupy placebo.
W otwartym przedłużonym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa kontynuowano podawanie produktu Enbrel 58 pacjentom z wyżej opisanego badania (w wieku od 4 lat w momencie włączenia do badania) przez okres do 10 lat. Odsetek ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji nie zwiększył się wraz z długoterminową ekspozycją.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu Enbrel w monoterapii (n=103), w skojarzeniu z metotreksatem (n=294) lub metotreksatu w monoterapii (n=197) zostało ocenione przez okres do 3 lat na podstawie danych z rejestru 594 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, z czego 39 dzieci było w wieku od 2 do 3 lat. Ogólnie, zakażenia zgłaszano częściej u pacjentów leczonych etanerceptem w porównaniu z pacjentami leczonymi metotreksatem w

monoterapii (odpowiednio 3,8% i 2%), jednocześnie zakażenia związane ze stosowaniem etanerceptu charakteryzowały się większym nasileniem.
W innym badaniu otwartym z pojedynczym ramieniem, 60 pacjentów z rozwiniętym zapaleniem wielostawowym (15 pacjentów w wieku od 2 do 4 lat, 23 pacjentów w wieku od 5 do 11 lat i 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat), 38 pacjentów z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych (w wieku od 12 do 17 lat) oraz 29 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (w wieku od 12 do 17 lat) otrzymywało Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do maksymalnej dawki 50 mg) podawanej raz w tygodniu przez okres 12 tygodni. W każdym z podtypów MIZS większość pacjentów spełniała kryteria ACR Pedi 30 i wykazywała poprawę kliniczną pod względem drugorzędowych punktów końcowych, tj. liczba bolesnych stawów czy ogólna ocena lekarza. Profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem obserwowanym w innych badaniach MIZS.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w celu oceny skutków przedłużonego podawania produktu Enbrel u osób, u których nie uzyskano odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy od wprowadzenia leczenia produktem Enbrel. Nie przeprowadzono również badań oceniających skutki przerwania leczenia lub zmniejszenia zalecanej dawki produktu Enbrel po długotrwałym stosowaniu tego produktu u pacjentów z MIZS.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Skuteczność produktu Enbrel była oceniana w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 211 dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (zgodnie z oceną wynik sPGA ≥ 3, oraz BSA ≥10% i PASI ≥ 12). U pacjentów zakwalifikowanych do badania, w przeszłości stosowano fototerapię lub terapię układową, lub ich choroba nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą terapii miejscowej.

Pacjenci otrzymywali produkt Enbrel w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni. W 12. tygodniu, odpowiedź na leczenie uległa poprawie (np. PASI 75) u większej liczby pacjentów otrzymujących Enbrel, niż u tych otrzymujących placebo.

Wyniki w 12. tygodniu u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą)

	Enbrel 0,8 mg/kg mc. raz w tygodniu (N = 106)	**Placebo (N = 105)**
PASI 75, n (%)	60 (57%)[a]	12 (11%)
PASI 50, n (%)	79 (75%)[a]	24 (23%)
sPGA “czysta” lub “prawie czysta”, n (%)	56 (53%)[a]	14 (13%)

Skróty: sPGA – statyczna Ogólna Ocena Stanu Pacjenta.
a. $p < 0,0001$ porównywany z placebo.

Po 12-tygodniowym okresie leczenia w fazie badania z podwójnie ślepą próbą, wszyscy pacjenci otrzymywali 0,8 mg/kg masy ciała (do 50 mg) produktu Enbrel raz w tygodniu przez dodatkowe 24 tygodnie. Odpowiedzi obserwowane w otwartej fazie badania były podobne do obserwowanych w podwójnie zaślepionej fazie badania.

Po randomizowanym okresie wstrzymania leczenia, znacząco więcej pacjentów ponownie randomizowanych do grupy placebo doświadczyło nawrotu choroby (utrata odpowiedzi PASI 75) w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy Enbrel. W terapii ciągłej, odpowiedź utrzymywała się do 48. tygodnia.

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Enbrel w dawce 0,8 mg/kg mc. (do 50 mg) podawanej raz na tydzień zostało ocenione w trwającym do 2 lat otwartym rozszerzeniu 48-tygodniowego badania u 181 dzieci z łuszczycą zwykłą (plackowatą). Długoterminowe doświadczenie ze stosowania produktu Enbrel było zasadniczo porównywalne do tego z pierwotnego

48-tygodniowego badania. Nie uzyskano żadnych nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Dorośli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Skuteczność produktu Enbrel oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą badaniu klinicznym kontrolowanym placebo. Wzięło w nim udział 234 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów; u pacjentów tych zastosowanie co najmniej jednego, ale nie więcej niż 4 przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. Disease Modyfing Antirheumatic Drugs – DMARD) nie przyniosło wyników. Przez 6 kolejnych miesięcy pacjentom podawano podskórnie dwa razy w tygodniu 10 mg lub 25 mg produktu Enbrel albo placebo. Uzyskane w badaniu wyniki przedstawiono w procentowej skali poprawy przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, opracowanej na podstawie kryteriów odpowiedzi ACR (ang. American College of Rheumatology).

Odpowiedzi ACR 20 i ACR 50 występowały częściej po 3 i 6 miesiącach u pacjentów leczonych produktem Enbrel niż u pacjentów leczonych placebo (ACR 20: Enbrel 62% i 59%, placebo 23% i 11% po odpowiednio 3 i 6 miesiącach; ACR 50: Enbrel 41% i 40%, placebo 8% i 5% odpowiednio po 3 i 6 miesiącach; $p<0,01$ Enbrel wobec placebo w każdym punkcie czasowym dla odpowiedzi ACR 20 i ACR 50).

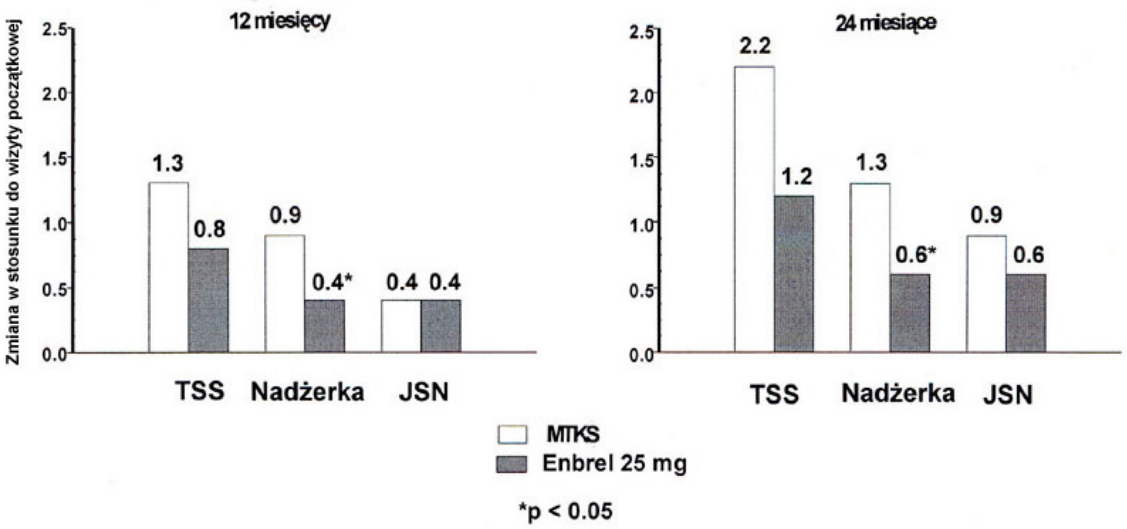
Po upływie 3 i 6 miesięcy leczenia około 15% pacjentów otrzymujących Enbrel uzyskało odpowiedź ACR 70, podczas gdy w grupie placebo taka odpowiedź wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów. Wśród pacjentów leczonych produktem Enbrel, odpowiedź kliniczna występowała na ogół w ciągu 1 do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a prawie zawsze przed upływem 3 miesięcy. Obserwowano zależność odpowiedzi od dawki; wyniki podawania leku w dawce 10 mg były lepsze niż po stosowaniu placebo, ale gorsze niż po dawce 25 mg. Enbrel okazał się znacząco lepszy od placebo w ocenie wszystkich składowych kryteriów ACR oraz w ocenie innych objawów aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów, nienależących do oceny ACR, takich jak np. sztywność poranna. W trakcie badania jego uczestnicy byli oeniani co 3 miesiące za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. Health Assessment Questionnaire, HAQ) obejmującego stopień niepełnosprawności, żywotność, zdrowie psychiczne, ogólny stan zdrowia i wskaźniki stanu zdrowia zależne od zapalenia stawów. W porównaniu z kontrolą, u pacjentów leczonych produktem Enbrel, po upływie 3 i 6 miesięcy poprawie uległy wszystkie wskaźniki uwzględnione w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia.

Po zaprzestaniu stosowania produktu Enbrel objawy zapalenia stawów powracały zwykle w ciągu miesiąca. Wyniki badań otwartych wskazują, że ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Enbrel po przerwie trwającej do 24 miesięcy powodowało uzyskiwanie podobnego stopnia odpowiedzi, jakie notowano u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerwy. W kontynuowanych badaniach otwartych, u pacjentów stosujących produkt Enbrel bez przerywania leczenia, obserwowano utrzymywanie się stałej odpowiedzi przez okres do 48 miesięcy; dane na temat stosowania leku przez okres dłuższy niż 24 miesiące są niedostępne.

Skuteczność produktu Enbrel była porównywana ze skutecznością metotreksatu w randomizowanym, czynnie kontrolowanym badaniu klinicznym z zaślepionym sposobem oceny radiologicznej jako pierwszorzędowym punktem końcowym u 632 dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (trwającym krócej niż 3 lata), u których nigdy nie stosowano metotreksatu. Produkt Enbrel był podawany podskórnie dwa razy w tygodniu w dawkach 10 mg i 25 mg przez okres do 24 miesięcy. Przez pierwsze 8 tygodni badania dawki metotreksatu były stopniowo zwiększane od dawki 7,5 mg na tydzień do maksymalnej dawki 20 mg na tydzień i leczenie kontynuowano przez okres do 24 miesięcy. Poprawa kliniczna, w tym pierwsze oznaki poprawy, wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch tygodni podawania produktu Enbrel 25 mg i była podobna do zaobserwowanej w poprzednich dwóch próbach klinicznych, i utrzymywała się przez okres do 24 miesięcy. W fazie początkowej u pacjentów wystąpił średni stopień utraty czynności stawów, ze średnimi wynikami w skali HAQ od 1,4 do 1,5. Po 12 miesiącach leczenia produktem Enbrel 25 mg odnotowano znaczącą poprawę, w tym 44% pacjentów osiągnęło prawidłowe wyniki według skali HAQ (mniej niż 0,5). Korzyść z leczenia została utrzymana w drugim roku badania.

W tym badaniu uszkodzenia struktury stawów były oceniane radiologicznie i wyrażone jako zmiany TSS (ang.Total Sharp Score) i jego składowych: stopień nadżerek chrząstki stawowej i stopień zwężenia szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing, JSN). Zdjęcia rentgenowskie rąk/nadgarstków i stóp były oceniane przed leczeniem, a następnie, w 6., 12., 24. miesiącu. Enbrel podawany w dawce 10 mg miał znacznie mniejszy wpływ na zmiany strukturalne niż Enbrel podawany w dawce 25 mg. Po zastosowaniu produktu Enbrel w dawce 25 mg uzyskano znacznie lepsze wyniki w skali oceniającej nadżerki niż w przypadku zastosowania metotreksatu zarówno w 12. jak i w 24. miesiącu leczenia. Różnice między metotreksatem a produktem Enbrel 25 mg w skalach TSS i JSN nie były znaczące statystycznie. Wyniki zostały przedstawione poniżej.

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel wobec metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym mniej niż 3 lata



W innym aktywnie kontrolowanym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, kliniczna skuteczność, bezpieczeństwo i radiograficzna progresja u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych wyłącznie produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu), wyłącznie metotreksatem (7,5 mg do 20 mg tygodniowo, mediana dawki 20 mg) i leczonych równocześnie produktem Enbrel i metotreksatem, były porównane u 682 dorosłych pacjentów chorych od 6 miesięcy do 20 lat (mediana 5 lat), którzy mieli mniej niż satysfakcjonującą odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwreumatyczny lek modyfikujący przebieg choroby (DMARD), inny niż metotreksat.

Pacjenci stosujący Enbrel w połączeniu z metotreksatem mieli o wiele wyższy ACR 20, ACR 50, ACR 70 odpowiedzi i lepsze wyniki DAS i HAQ w 24. i 52. tygodniu, niż pacjenci w pozostałych grupach (rezultaty są podane poniżej). Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem.

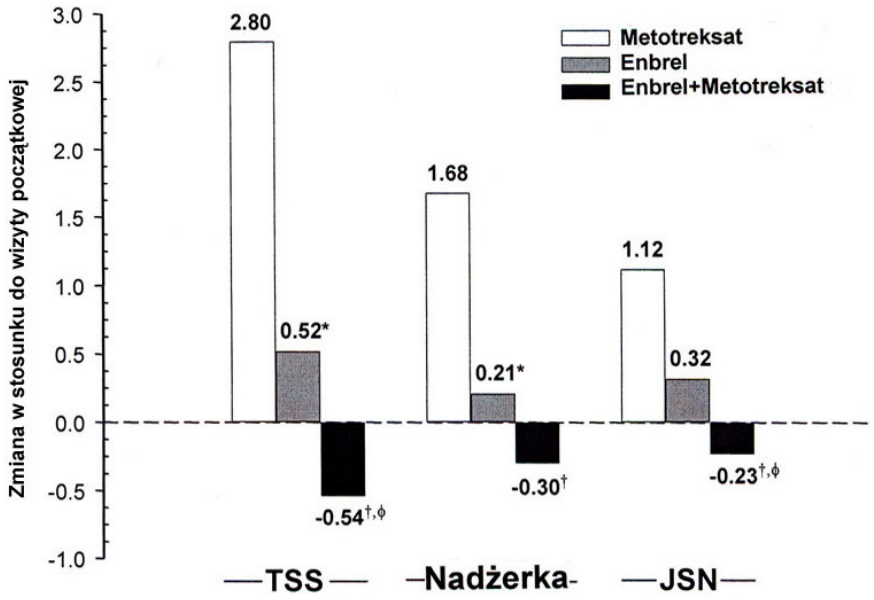
Wyniki klinicznej skuteczności w 12. miesiącu: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat

	Metotreksat (n = 228)	Enbrel (n = 223)	Enbrel + Metotreksat (n = 231)
ACR odpowiedzi[a]			
ACR 20	58,8%	65,5%	74,5% †,ϕ
ACR 50	36,4%	43,0%	63,2% †,ϕ
ACR 70	16,7%	22,0%	39,8% †,ϕ
DAS			
Wynik wyjściowy[b]	5,5	5,7	5,5
Wynik po 52. tygodniu[b]	3,0	3,0	2,3†,ϕ
Remisja[c]	14%	18%	37%†,ϕ
HAQ			
Początek	1,7	1,7	1,8
52. tydzień	1,1	1,0	0,8†,ϕ

a: Pacjenci, którzy nie ukończyli badania zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie
b: Średnie wartości dla DAS
c: Remisja jest definiowana jako DAS <1,6
Porównanie p-wartość: † = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = $p < 0,05$ dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Progresja oceniana radiograficznie w 12. miesiącu była wyraźnie mniejsza w grupie leczonej produktem Enbrel niż w grupie leczonej metotreksatem, podczas gdy wyniki leczenia z równoczesnym zastosowaniem tych dwóch produktów były wyraźnie lepsze niż wyniki monoterapii w ocenie radiograficznej spowolnienia progresji (patrz wykres poniżej).

Progresja w ocenie radiograficznej: porównanie produktu Enbrel *vs.* metotreksat *vs.* Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów trwającym od 6 miesięcy do 20 lat (wyniki po 12. miesiącu)



Porównanie p-wartość: ∗= p<0,05 dla porównania produktu Enbrel *vs*. metotreksat, † = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. metotreksat i ϕ = p < 0,05 dla porównania Enbrel + metotreksat *vs*. Enbrel

Po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano także istotne korzyści leczenia produktem Enbrel w połączeniu z metotreksatem w porównaniu do monoterapii produktem Enbrel i monoterapii metotreksatem. Podobnie, po 24 miesiącach leczenia zaobserwowano również istotne korzyści monoterapii produktem Enbrel w porównaniu do monoterapii metotreksatem.

W badaniu, w którym wszyscy pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania zostali uznani za pacjentów z progresją, procent pacjentów bez progresji (zmiany TSS ≤0,5) był w 24. miesiącu wyższy w grupie leczonej produktem Enbrel w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie produktem Enbrel i z grupą leczoną wyłącznie metotreksatem (odpowiednio 62%, 50% i 36%; p<0,05). Różnica między leczeniem wyłącznie produktem Enbrel i leczeniem wyłącznie metotreksatem była również istotna (p<0,05). Wśród pacjentów, którzy ukończyli objęte badaniem pełne 24-miesięczne leczenie, wskaźnik braku progresji wynosił odpowiednio 78%, 70% i 61%.

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel w dawce 50 mg (dwa razy 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym) podawanej raz w tygodniu była oceniana w badaniu kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą obejmującym 420 pacjentów z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym, 53 pacjentów otrzymywało placebo, 214 pacjentów otrzymywało 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu i 153 pacjentów otrzymywało 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu. Profile bezpieczeństwa i skuteczności dwóch rodzajów terapii z zastosowaniem produktu Enbrel były porównywalne w ósmym tygodniu w zakresie ich wpływu na objawy przedmiotowe i podmiotowe reumatoidalnego zapalenia stawów; w 16. tygodniu leczenia nie obserwowano różnic (non-inferiority) pomiędzy dwoma rodzajami terapii.

Dorośli pacjenci z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Enbrel jest zalecany do stosowania u pacjentów określonych w punkcie 4.1. Pacjenci z grupy „nie odpowiada na leczenie", to pacjneci z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie (PASI < 50 lub PGA poniżej dobrego) lub z nasileniem choroby podczas leczenia, otrzymujący wystarczającą dawkę

każdej z trzech głównych, dostępnych form terapii układowej, przez odpowiednio długi czas, aby ocenić odpowiedź na leczenie.

Skuteczność produktu Enbrel w porównaniu do innych układowych form terapii nie była oceniana u pacjentów z łuszczycą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (odpowiadających na leczenie innymi formami terapii układowej) w badaniach porównujących bezpośrednio Enbrel z innymi formami terapii układowej. Natomiast bezpieczeństwo i skuteczność produktu Enbrel była oceniana w czterech randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. Podstawowym punktem końcowym skuteczności we wszystkich czterech badaniach była proporcja pacjentów w każdej grupie, którzy osiągnęli wskaźnik PASI 75 (przynajmniej 75% poprawa we wskaźniku PASI w stosunku do wartości wyjściowej) po 12 tygodniach.

Pierwsze badanie było badaniem drugiej fazy u pacjentów ≥ 18. roku życia z aktywną, ale klinicznie stabilną postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej) obejmującej ≥ 10% powierzchni ciała. Stu dwunastu pacjentów (112) losowo włączano do grupy otrzymującej dawkę 25 mg produktu Enbrel (n=57) lub placebo (n=55) dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie.

Drugie badanie obejmowało 652 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwykłą (plackowatą) z zastosowaniem tych samych kryteriów włączenia co w badaniu pierwszym i dodatkowo kryterium dotyczącego wskaźnika PASI wynoszącego minimum 10 w momencie włączenia do badania. Enbrel był podawany w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 6 kolejnych miesięcy. Podczas pierwszych 12 tygodni podwójnie ślepych prób, pacjenci otrzymywali placebo lub jedną z trzech wymienionych powyżej dawek produktu Enbrel. Po 12 tygodniach leczenia, pacjenci z grupy placebo rozpoczynali leczenie zaślepionym produktem Enbrel (25 mg dwa razy w tygodniu); pacjenci z grupy aktywnie leczonej kontynuowali leczenie do 24 tygodnia dawką, do której zostali uprzednio przypisani.

Trzecie badanie obejmowało 583 pacjentów i miało te same kryteria włączenia, co badanie drugie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 25 mg lub 50 mg lub placebo dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 24 tygodnie 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu w otwartej próbie.

Czwarte badanie obejmowało 142 pacjentów i miało te same kryteria włączenia co badanie drugie i trzecie. Pacjenci w tym badaniu otrzymywali Enbrel w dawce 50 mg, lub placebo raz w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali przez dodatkowe 12 tygodni 50 mg produktu Enbrel raz w tygodniu w otwartej próbie.

W badaniu pierwszym, w grupie leczonej produktem Enbrel stwierdzono znacznie wyższą proporcję pacjentów ze wskaźniekiem PASI 75 w 12. tygodniu leczenia (30%) w porównaniu do grupy, w której zastosowano placebo (2%) ($p < 0,0001$). W 24. tygodniu, 56% pacjentów leczonych produktem Enbrel uzyskało wskaźnik PASI 75, w porównaniu do 5% pacjentów, którym podawano placebo. Najbardziej znaczące wyniki drugiego, trzeciego i czwartego badania zostały przedstawione poniżej.

Odpowiedź pacjentów z łuszczycą na leczenie w badaniu 2., 3. i 4.

Odpowiedź na leczenie (%)	---------- Badanie 2----------					----------Badanie 3----------			----------Badanie 4----------		
		---------Enbrel---------					--------Enbrel------			-------Enbrel------	
	Placebo n = 166 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 12	25 mg BIW n = 162 tydz. 24[a]	50 mg BIW n = 164 tydz. 12	50 mg BIW n = 164 tydz. 24[a]	Placebo n = 193 tydz. 12	25 mg BIW n = 196 tydz. 12	50 mg BIW n = 196 tydz. 12	Placebo n = 46 tydz. 12	50 mg QW n = 96 tydz. 12	50 mg QW n = 90 tydz. 24[a]
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	38*	71
DSGA[b], wyraźny lub prawie wyraźny	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

*p ≤ 0,0001 porównywany z placebo

a. Brak statystycznego porównania do placebo w 24. tygodniu badania 2. i 4., ponieważ oryginalnie grupa z placebo rozpoczynała przyjmowanie Enbrelu 25 mg dwa razy w tygodniu (BIW) lub 50 mg raz w tygodniu (QW) od 13. do 24. tygodnia.

b. DSGA (ang. Dermatologist Static Global Assessment - ogólna ocena dermatologiczna). Wyraźna lub prawie wyraźna jest definiowana jako 0 lub 1 w 5-stopniowej skali.

Wśród pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą), którzy otrzymywali Enbrel, obserwowano znaczącą odpowiedź na leczenie, w stosunku do placebo, w momencie pierwszej wizyty (2. tydzień), która utrzymywała się przez 24 tygodnie terapii.

Badanie 2. obejmowało także okres odstawienia leku u pacjentów, którzy osiągnęli poprawę we wskaźniku PASI o przynajmniej 50% po 24 tygodniach leczenia, których leczenie było wstrzymane. Pacjenci byli obserwowani w czasie wstrzymania leczenia pod kątem występowania efektu z odbicia (PASI ≥ 150% w stosunku do wartości wyjściowej) i czasu do wystąpienia nawrotu (określano jako utrata przynajmniej połowy poprawy uzyskanej pomiędzy punktem wyjściowym i 24. tygodniem leczenia). Podczas okresu odstawienia leku objawy łuszczycy stopniowo wracały, a średni okres do nawrotu choroby wynosił 3 miesiące. Nie obserwowano objawów z odbicia oraz zależnych od łuszczycy działań niepożądanych. W kilku przypadkach stwierdzono korzyści z zastosowania ponownego leczenia u pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie.

W badaniu 3. większość pacjentów (77%), którzy początkowo byli losowo włączeni do grupy otrzymującej 50 mg dwa razy w tygodniu, a następnie zmniejszono im dawkę produktu Enbrel w 12. tygodniu leczenia do 25 mg dwa razy w tygodniu, utrzymali wskaźnik PASI 75 do 36. tygodnia. U pacjentów, którzy otrzymywali 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania badania, wskaźnik PASI 75 ulegał poprawie pomiędzy 12. i 36. tygodniem leczenia.

W badaniu 4. w grupie leczonej produktem Enbrel był większy procent pacjentów z PASI 75 w tygodniu 12. (38%) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (2%) (p<0,0001). W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania badania, odpowiedź na leczenie ulegała poprawie, osiągając wskaźnik PASI 75 u 71% pacjentów w 24. tygodniu.

W długoterminowych (trwających do 34 miesięcy) badaniach otwartych, w których produkt Enbrel był podawany w sposób ciągły, obserwowano utrzymującą się odpowiedź kliniczną, a stopień bezpieczeństwa był podobny do występującego w badaniach krótkoterminowych.

Analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych nie pozwoliła na ustalenie wyjściowych cech choroby, na podstawie których możliwe byłoby dokonanie wyboru najbardziej odpowiedniego schematu podawania (przerywanego lub ciągłego). W związku z tym, wybór podawania w sposób przerywany lub ciągły powinien być dokonany na podstawie oceny lekarza i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciwciała przeciw produktowi Enbrel
Przeciwciała przeciwko substancji etanercept wykryto w surowicy krwi niektórych osób leczonych etanerceptem. We wszystkich przypadkach wykryte przeciwciała nie miały właściwości neutralizujących i były przemijające. Nie zaobserwowano związku między powstawaniem przeciwciał, a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

W trakcie trwających do 12 miesięcy badań klinicznych, u osób leczonych zalecaną dawką etanerceptu, przeciwciała przeciw etanerceptowi wystąpiły łącznie u około 6% osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 7,5% osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, 2% osób ze zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, 7% osób z łuszczycą, 9,7% dzieci i młodzieży z łuszczycą oraz 4,8% osób z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Liczba osób, u których wykryto przeciwciała przeciw etanerceptowi w długoterminowych badaniach (do 3,5 lat), zgodnie z przewidywaniami rosła z biegiem czasu. Jednakże, ze względu na przemijającą charakterystykę występowania przeciwciał, w trakcie każdej oceny, wykrywano przeciwciała zwykle na poziomie mniejszym niż 7% w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycą.

W długoterminowym badaniu z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę, którzy otrzymywali etanercept w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez 96 tygodni, w trakcie każdej oceny przeciwciała wykrywano u ok. 9% przypadków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia etanerceptu w surowicy oznaczano testem immunoenzymatycznym (metodą ELISA), w którym oprócz samego etanerceptu mogą być wykrywane również produkty jego rozpadu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Mimo, że po podaniu pacjentom i ochotnikom etanerceptu znakowanego radioaktywnym izotopem wykrywano radioaktywność w wydalanym moczu, to nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności nerek nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia etanerceptu u pacjentów z ostrą niewydolnością wątroby. Występowanie u pacjenta zaburzenia czynności wątroby nie powoduje konieczności zmiany dawkowania etanerceptu.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów
W badaniu dotyczącym idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu wielostawowym, 69 pacjentom (w wieku od 4 do 17 lat) podawano przez trzy miesiące produkt Enbrel w dawce 0,4 mg/kg mc. dwa razy na tydzień. Profile stężeń etanerceptu w surowicy były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U najmłodszych dzieci (w wieku 4 lat) klirens był zmniejszony (zwiększony po uwzględnieniu masy

ciała) w porównaniu z dziećmi starszymi (w wieku 12 lat) i dorosłymi. Symulacje dawkowania wskazują, że o ile stężenia etanerceptu w surowicy dzieci starszych (w wieku 10 - 17 lat) będą odpowiadały stężeniom występującym u dorosłych, to stężenia leku u młodszych dzieci będą znacznie mniejsze.

Dzieci i młodzież z łuszczycą zwykłą (plackowatą)
Dzieci i młodzież (w wieku od 4 do 17 lat) z łuszczycą zwykłą (plackowatą) otrzymywały etanercept w dawce 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień) raz w tygodniu przez okres do 48 tygodni. Średnie stężenia substancji w surowicy w stanie równowagi mieściły się w zakresie 1,6 do 2,1 μg/ml w tygodniach 12., 24. i 48. Stężenia te u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwykłą (plackowatą) były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów z młodzieńczym idopatycznym zapaleniem stawów (leczonych etanerceptem w dawce 0,4 mg/kg masy ciała dwa razy w tygodniu, do dawki maksymalnej 50 mg na tydzień). Średnie stężenia były podobne do stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą zwykłą (plackowatą) leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu.

Dorośli

Wchłanianie

Etanercept powoli wchłania się z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiągając stężenie maksymalne w surowicy po około 48 godzinach od podania pojedynczej dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna etanerceptu wynosi 76%. Zakłada się, że podczas podawania dwa razy na tydzień stężenie etanerceptu w stanie stacjonarnym jest około dwa razy większe niż po podaniu jednorazowym. Po jednorazowym podaniu podskórnym 25 mg produktu Enbrel, średnie maksymalne stężenie w surowicy oznaczane u zdrowych ochotników wynosiło 1,65 ± 0,66 μg/ml, a pole powierzchni pod krzywą (AUC) wynosiło 235 ± 96,6 μg•h/ml.

Średni profil stężenia w surowicy krwi w stanie równowagi u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wynosił odpowiednio C_{max} 2,4 mg/l *vs* 2,6 mg/l, C_{min} 1,2 mg/l *vs* 1,4 mg/l, pole pod krzywą AUC 297 mgh/l *vs* 316 mgh/l produktu Enbrel w dawce 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=21) *vs* Enbrel w dawce 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=16).
W otwartym badaniu krzyżowym z zastosowaniem jednej dawki, porównującym dwa schematy leczenia z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzono, że etanercept podawany we wstrzyknięciu 50 mg/ml w pojedynczej dawce jest biorównoważny z dwoma równoczesnymi wstrzyknięciami 25 mg/ml.

Farmakokinetyka populacyjna u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wykazała, że wartość pola pod krzywą AUC etanerceptu w warunkach stanu stacjonarnego dla dawki 50 mg podawanej raz w tygodniu (n=154) i dawki 25 mg podawanej dwa razy w tygodniu (n=148) wynosiła odpowiednio 466 μg•h/ml i 474 μg•h/ml.

Dystrybucja

W celu opisania krzywej zmian stężenia etanerceptu w czasie wymagane jest zastosowanie równania krzywej dwuwykładniczej. Objętość dystrybucji kompartmentu centralnego etanerceptu wynosi 7,6 l, podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ma wartość 10,4 l.

Eliminacja

Etanercept ulega powolnemu usuwaniu z organizmu. Jego okres półtrwania jest długi i wynosi około 70 godzin. Klirens etanerceptu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi około 0,066 l/h i jest nieco mniejszy niż klirens o wartości 0,11 l/h obserwowany u zdrowych ochotników. Należy dodać, że farmakokinetyka produktu Enbrel w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w zesztywniającym zapaleniu stawów i w łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest podobna.

Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce etanerceptu między kobietami i mężczyznami.

Liniowość

Nie przeprowadzano odpowiednich badań proporcjonalności stężenia do dawki, ale w zakresie badanych dawek nie dochodzi do wysycenia klirensu etanerceptu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych produktu Enbrel nie stwierdzono żadnych działań toksycznych ograniczających wielkość dawki, ani nie znaleziono żadnego narządu docelowego działania toksycznego. Na podstawie wyników zestawu testów wykonanych *in vitro* i *in vivo* uznano, że Enbrel nie ma właściwości genotoksycznych. Z uwagi na powstawanie u gryzoni przeciwciał neutralizujących nie przeprowadzono badań rakotwórczości oraz standardowej oceny wpływu produktu Enbrel na płodność i toksyczność pourodzeniową.

Enbrel nie powodował zgonów, ani widocznych objawów toksyczności u myszy i szczurów po podaniu jednorazowej dawki podskórnej 2000 mg/kg mc. lub jednorazowej dawki dożylnej 1000 mg/kg mc. W badaniach prowadzonych na małpach cynomolgus Enbrel nie ujawnił toksyczności ograniczającej wielkość dawki, ani toksyczności ukierunkowanej na jakikolwiek narząd docelowy po podawaniu podskórnym, dwa razy w tygodniu, w dawce 15 mg/kg mc. przez 4 lub 26 kolejnych tygodni. Dawkowanie to powodowało, że AUC wyznaczone na podstawie stężeń leku w surowicy przekroczyło 27 razy AUC osiągane u ludzi stosujących zalecaną dawkę 25 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Mannitol (E421)
Sacharoza
Trometamol

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji przez 48 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC. Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozpuszczony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania produktu przed użyciem odpowiada użytkownik, zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 6 godzin w temperaturze od 2ºC do 8ºC, chyba, że rozpuszczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych, aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki (4 ml, ze szkła typu I), zaopatrzone w gumowe korki, aluminiowe kapsle i plastikowe osłony. Produkt Enbrel dostarczany jest w komplecie z ampułkostrzykawkami zawierającymi wodę do wstrzykiwań. Strzykawki wykonane są ze szkła typu I.

Opakowanie kartonowe zawiera 4 fiolki produktu Enbrel, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiolkę oraz 8 gazików nasączonych alkoholem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania
Przed zastosowaniem i podaniem wstrzyknięcia podskórnego produkt Enbrel rozpuszcza się w 1 ml wody do wstrzykiwań. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez grudek, kłaczków i cząstek stałych. Może pojawić się piana w fiolce – jest to normalne. Nie należy używać produktu Enbrel, jeśli cały proszek nie rozpuści się w ciągu 10 minut. W takim przypadku należy sporządzić roztwór z następnej fiolki.

Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania produktu rozcieńczonego Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel.”

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000
Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim Pharma KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)
Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR
Podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał PSUR corocznie w kwietniu.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem 1 ml
8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Enbrel
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/001

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do podania leku Enbrel będzie potrzebny także 1 ml wody do wstrzykiwań oraz strzykawka

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/002

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

8 fiolek z proszkiem
8 ampułkostrzykawek z 1 ml rozpuszczalnika
8 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
8 nasadek na fiolkę
16 gazików nasączonych alkoholem

24 fiolki z proszkiem
24 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
24 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
24 nasadki na fiolkę
48 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Zaleca się natychmiastowe zużycie przygotowanego roztworu (maksymalnie w ciągu 6 godzin).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/003 4 fiolki
EU/1/99/126/004 8 fiolek
EU/1/99/126/005 24 fiolki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Enbrel
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/003-005

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/006-008 (fiolka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 fiolki z proszkiem
4 gaziki nasączone alkoholem

4 fiolki z proszkiem
8 gazików nasączonych alkoholem

12 fiolek z proszkiem
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/006 - 2 fiolki
EU/1/99/126/007 - 4 fiolki
EU/1/99/126/008 - 12 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Do podania leku Enbrel będzie potrzebny także 1 ml wody do wstrzykiwań oraz strzykawka.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/006-008 (fiolka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/006-008 (fiolka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 fiolki z proszkiem
2 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
2 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
2 nasadki na fiolkę
4 gaziki nasączone alkoholem

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

12 fiolek z proszkiem
12 ampułkostrzykawek z 1 ml rozpuszczalnika
12 igieł ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
12 nasadek na fiolkę
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/009 - 2 fiolki
EU/1/99/126/010 - 4 fiolki
EU/1/99/126/011 - 12 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack" 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack” 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Enbrel
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/009-011 (opakowanie „convenience pack" 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.
Po przygotowaniu roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza i trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań i alkohol benzylowy (dalsze informacje są podane w Ulotce dla pacjenta).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
8 pustych strzykawek
20 igieł do wstrzykiwań ze stali nierdzewnej
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 25 mg/ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Enbrel
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml bakteriostatycznej wody do wstrzykiwań

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/012 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/013-015 (Ampułkostrzykawka 25 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka leku Enbrel zawiera 25 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

4 ampułkostrzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

8 ampułkostrzykawek
8 gazików nasączonych alkoholem

24 ampułkostrzykawki
24 gaziki nasączone alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).
Wstrzykiwać powoli pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/013-015 (Ampułkostrzykawka 25 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/013-015 (Ampułkostrzykawka 25 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 25 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

25 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/016-018 (Ampułkostrzykawka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda ampułkostrzykawka leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2 ampułkostrzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułkostrzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

12 ampułkostrzykawek
12 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Zalecenia dotyczące wstrzykiwań:
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).
Wstrzykiwać powoli, pod kątem pomiędzy 45° a 90° w stosunku do skóry.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/016
EU/1/99/126/017
EU/1/99/126/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/016-018 (Ampułkostrzykawka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA AMPUŁKO-STRZYKAWCE – EU/1/99/126/016-018 (Ampułkostrzykawka 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 50 mg do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg/1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/019-021 (Wstrzykiwacz 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy wstrzykiwacz leku Enbrel zawiera 50 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
sacharoza, sodu chlorek, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (MYCLIC)

2 wstrzykiwacze MYCLIC
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze MYCLIC
4 gaziki nasączone alkoholem

12 wstrzykiwaczy MYCLIC
12 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

Zalecenie dotyczące wstrzykiwań:
Roztwór należy wstrzykiwać, gdy osiągnie temperaturę pokojową (15 do 30 minut po wyjęciu z lodówki).

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Alternatywne warunki przechowywania zostały podane w ulotce dla pacjenta.

Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/019
EU/1/99/126/020
EU/1/99/126/021

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/019-021 (Wstrzykiwacz 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Wstrzykiwacz MYCLIC

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA WSTRZYKIWACZU – EU/1/99/126/019-021 (Wstrzykiwacz 50 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

50 mg/1 ml

6. INNE

Wstrzykiwacz MYCLIC

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST UMIESZCZONY NA OPAKOWANIU TEKTUROWYM - EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
etanercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka leku Enbrel zawiera 10 mg etanerceptu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Pozostałe składniki leku Enbrel:
Proszek: mannitol, sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4 fiolki z proszkiem
4 ampułkostrzykawki z 1 ml rozpuszczalnika
4 igły ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań
4 nasadki na fiolkę
8 gazików nasączonych alkoholem

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Należy postępować zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/126/022 4 fiolki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Enbrel 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA FIOLCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Enbrel 10 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
etanercept
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TEKST UMIESZCZONY NA STRZYKAWCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Enbrel
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml wody do wstrzykiwań

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST UMIESZCZONY NA PODSTAWCE – EU/1/99/126/022 (Do stosowania u dzieci)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enbrel 10 mg

2. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Pfizer Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza, pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna:** W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks**: Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel,

nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

<u>Łuszczyca zwykła</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje sie poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności **w szyi lub nadbrzuszu**, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.

- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg to biały proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki zawierające pojedynczą dawkę leku, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia, z użyciem "prowadnika do przygotowania dawki" (znajdującego się na odwrocie tacki)
d. Dodawanie rozpuszczalnika
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Wybór miejsca wstrzyknięcia
g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
h. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Dla ułatwienia postępowania z fiolką i strzykawką z rozpuszczalnikiem zaprojektowano "prowadnik do przygotowania dawki", umieszczony specjalnie na odwrocie tacki zawierającej fiolkę i strzykawkę. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

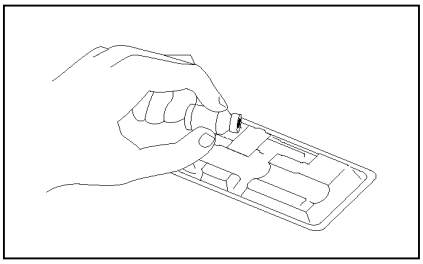
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  Fiolka z lekiem Enbrel
  Ampułkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)
  Tłok strzykawki
  2 gaziki nasączone alkoholem
  Prowadnik do przygotowania dawki (na odwrocie tacki)
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia, z użyciem "prowadnika do przygotowania dawki" (znajdującego się na odwrocie tacki)

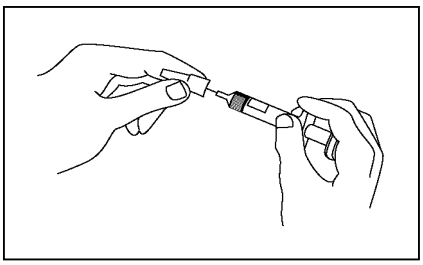
- Wyjąć zawartość tacki, a tackę odwrócić. Odwrotna strona tacki stanowi "prowadnik do przygotowania dawki". Zaprojektowano go specjalnie dla utrzymywania fiolki i strzykawki we właściwym położeniu podczas przygotowywania roztworu leku Enbrel.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Fiolkę z lekiem Enbrel wcisnąć do wgłębienia umieszczonego w "prowadniku do przygotowania dawki", znajdującego się po prawej stronie oznakowania ∧⇧; szary korek fiolki zostanie w ten sposób skierowany do środka tacki (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1.



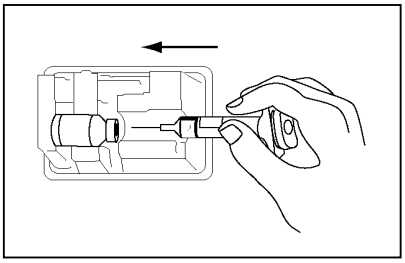
- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 2). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 2.

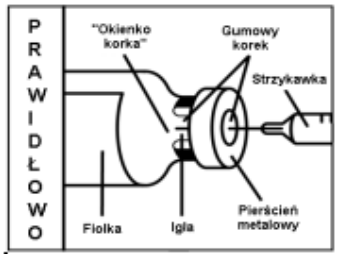


- Obrócić fiolkę tak, aby „okienko” korka było widoczne i skierowane ku górze. Trzymać strzykawkę z igłą skierowaną w stronę fiolki, tak aby oznaczenie na strzykawce „0,5 ml” znajdowało się nad krawędzią „prowadnika do przygotowania dawki”. Strzykawkę i igłę należy trzymać w tej pozycji tak, aby igła nie dotykała tacki. Wcisnąć strzykawkę do “prowadnika do przygotowania dawki”, aż do przebicia igłą środka szarego korka fiolki (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona, to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka” korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 4). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona, to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 5).

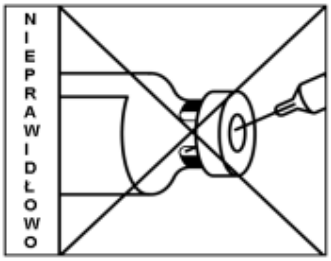
Rysunek 3.



Rysunek 4.



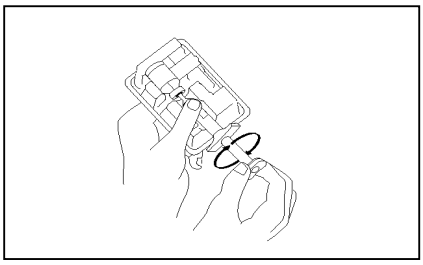
Rysunek 5.



- Wsunąć tłok do strzykawki.

- Zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara obrócić tłok w strzykawce do momentu odczucia lekkiego oporu (patrz Rysunek 6).

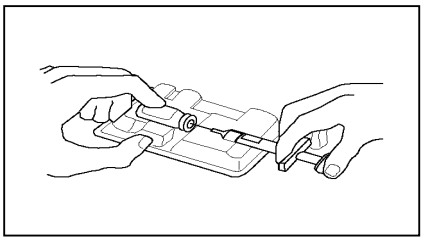
Rysunek 6.



d. Dodawanie rozpuszczalnika

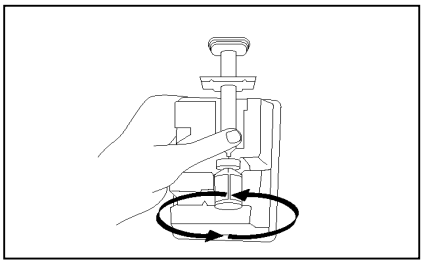
- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 7).

Rysunek 7.



- Pozostawić strzykawkę w niezmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych "prowadnikiem do przygotowania dawki" w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 8). **NIE** potrząsać "prowadnikiem do przygotowania dawki". Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór leku z innego zestawu.

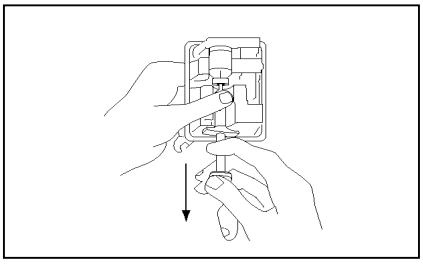
Rysunek 8.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

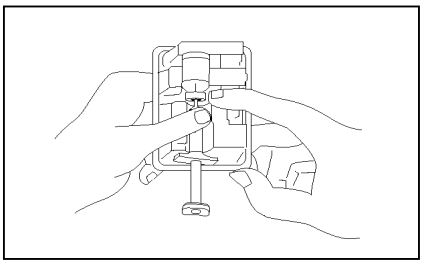
- Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić „prowadnik do przygotowania dawki" wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 9). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza.

Rysunek 9.



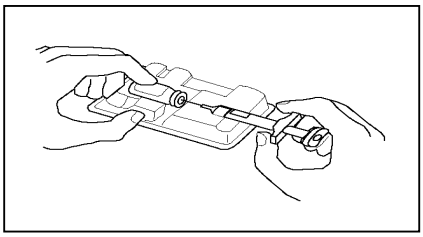
- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły, należy lekko puknąć w strzykawkę (patrz Rysunek 10). Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 10.



- Wysunąć strzykawkę z „prowadnika do przygotowania dawki”. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 11).

Rysunek 11.

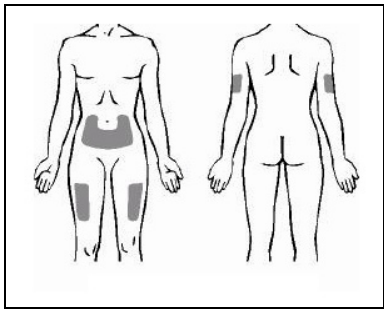


(*Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne*.)

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 12). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 12.

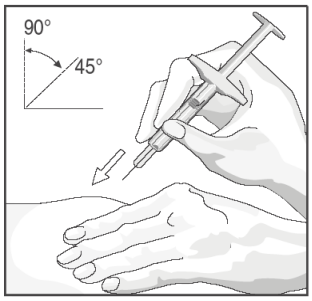


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

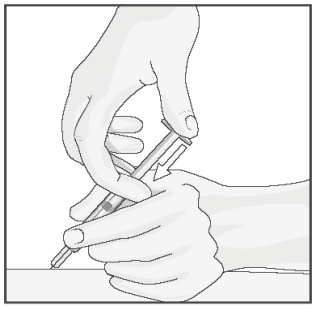
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 13). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 13.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

h. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typymłodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu. Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnielub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę.
W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek Enbrel należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.
Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy
zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rak lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.

- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.
Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka, łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności, zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25°C.

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Lek Enbrel 25 mg to biały proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki zawierające pojedynczą dawkę leku i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Dodawanie wody do wstrzykiwań
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Wybór miejsca wstrzyknięcia
g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
h. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

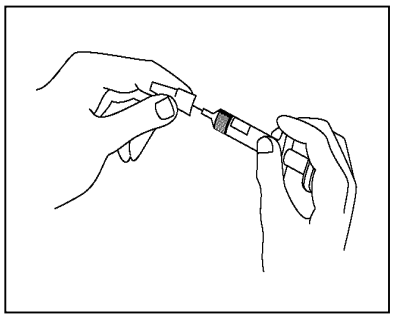
- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć fiolkę leku Enbrel z lodówki i umieścić na płaskiej powierzchni.
- Konieczne będą także następujące elementy:
  Sterylna strzykawka oraz igła(y) o średnicy 25 x 16 mm lub podobna
  Fiolka lub ampułka z wodą do wstrzykiwań
  2 gaziki nasączone alkoholem

- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

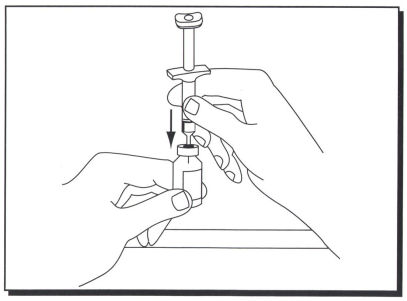
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Należy upewnić się, czy igła jest prawidłowo założona na strzykawkę. W razie wątpliwości jak zakładać igłę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 1). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 1.

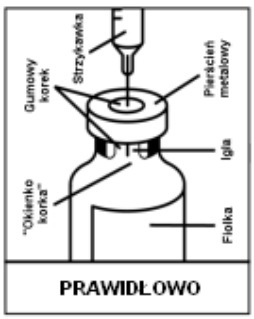


- Należy upewnić się, czy strzykawka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.
- W razie wątpliwości jak prawidłowo napełnić strzykawkę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Należy upewnić się, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza.
- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 2). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka" korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona, to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 4).

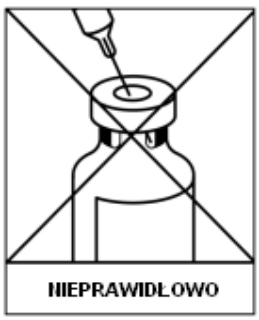
Rysunek 2.



Rysunek 3.



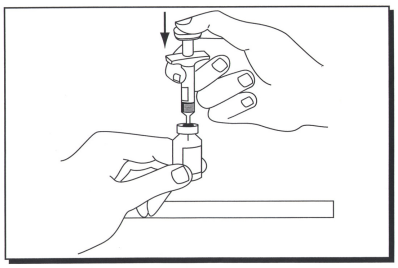
Rysunek 4.



d. Dodawanie wody do wstrzykiwań

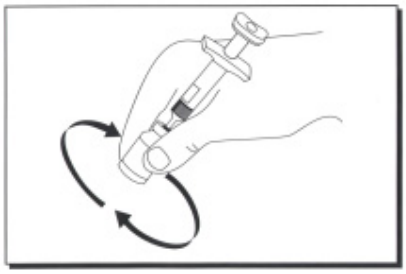
- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



- Pozostawić strzykawkę w niezmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 6). **NIE** potrząsać fiolką**.** Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór używając nowej fiolki z lekiem Enbrel, wody do wstrzykiwań, strzykawki, igły i gazików.

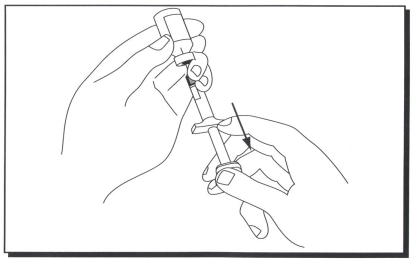
Rysunek 6.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

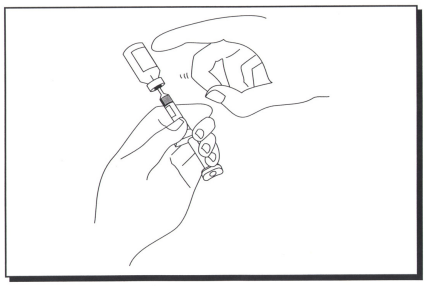
- Trzymając nadal igłę w fiolce, ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 7). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza.

Rysunek 7.



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły (patrz Rysunek 8), należy lekko puknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 8.



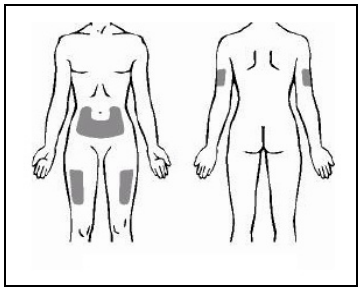
- Wysunąć igłę całkowicie z fiolki. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne).

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 9). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 9.

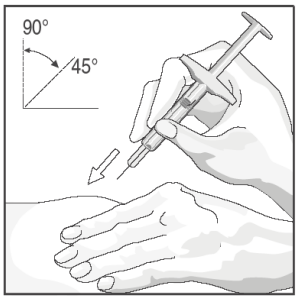


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska ognisk łuszczycowych).

g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

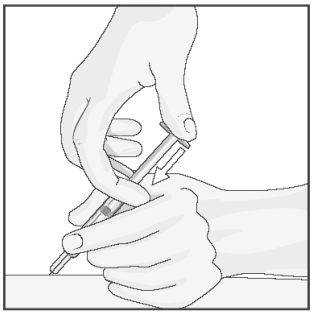
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 10). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 10.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 11).

Rysunek 11.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.

- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

h. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju, ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno być odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca**: Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnielub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

<u>Łuszczyca zwykła</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.
Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania leku Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do

lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze do 25 °C.

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg zawiera 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 25 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie leku zawiera 4, 8 lub 24 fiolki do jednorazowego użycia, 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4, 8 lub 24 igły, 4, 8 lub 24 nasadki na fiolkę i 8, 16 lub 48 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Dodawanie rozpuszczalnika
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Umieszczenie igły w strzykawce
g. Wybór miejsca wstrzyknięcia
h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
i. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i

skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.

1 fiolka z lekiem Enbrel
1 ampułkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)
1 igła
1 nasadka na fiolkę
2 gaziki nasączone alkoholem

- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

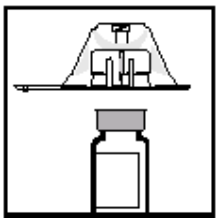
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.

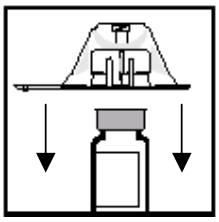


- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiejkolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kolec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy poczuje się, że kolec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kolec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

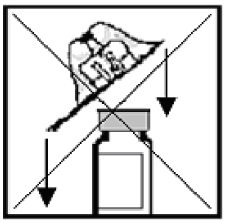


Rysunek 3.



PRAWIDŁOWO

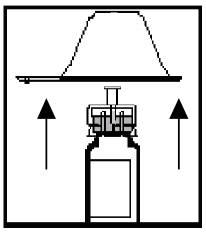
Rysunek 4.



NIEPRAWIDŁOWO

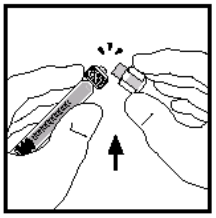
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



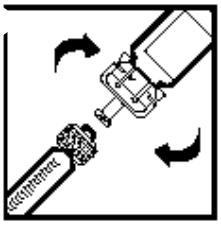
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką, należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

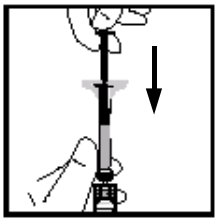
Rysunek 7.



d. Dodawanie rozpuszczalnika

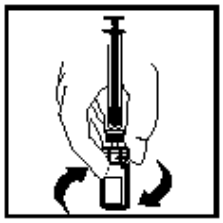
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni, należy BARDZO POWOLI wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką**.** Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

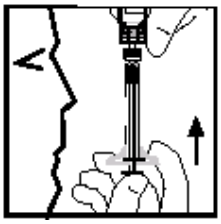
Rysunek 9.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

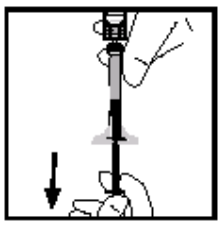
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Dla dzieci pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następne czynności.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół, należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.



- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne).

f. Umieszczenie igły w strzykawce

- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół, aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

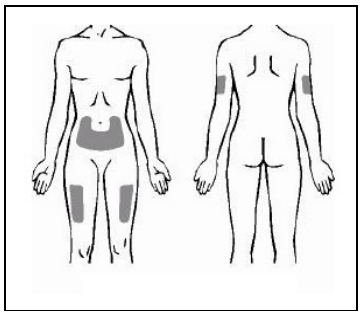
Rysunek 16.



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.

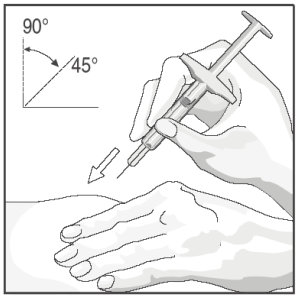


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

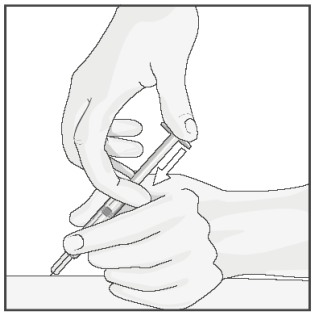
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten l ek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg (lub mniej) dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

<u>Łuszczyca zwykła</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.

- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 50 mg zawiera 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci białego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 fiolek do jednorazowego użycia i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Dodawanie wody do wstrzykiwań
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Wybór miejsca wstrzyknięcia
g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
h. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

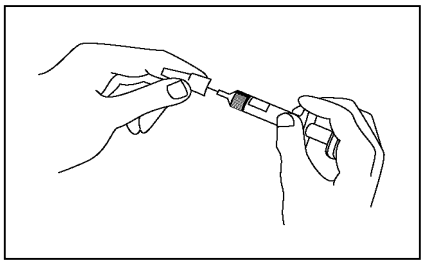
- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć fiolkę leku Enbrel z lodówki i umieścić ją na płaskiej powierzchni.
- Konieczne będą także następujące elementy:
  Sterylna strzykawka oraz igła(y) o średnicy 25 x 16 mm lub podobna
  Fiolka lub ampułka z wodą do wstrzykiwań
  2 gaziki nasączone alkoholem

- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki z wodą do wstrzykiwań. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

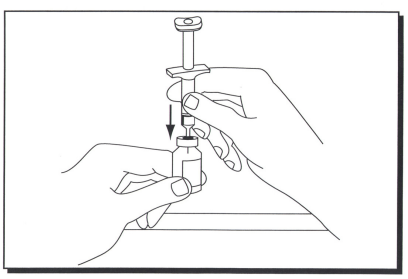
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.
- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma.
- Należy upewnić się, czy igła jest prawidłowo założona na strzykawkę. W razie wątpliwości jak zakładać igłę, należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 1). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 1.

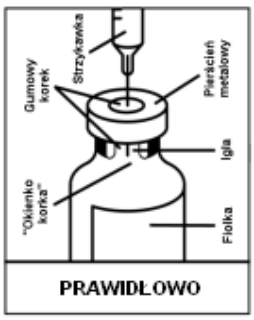


- Należy upewnić się, czy strzykawka zawiera 1 ml wody do wstrzykiwań.
- W razie wątpliwości jak prawidłowo napełnić strzykawkę należy zapytać o to lekarza lub pielęgniarkę.
- Należy upewnić się czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza.
- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 2). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka" korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 3). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona, to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 4).

Rysunek 2.



Rysunek 3.



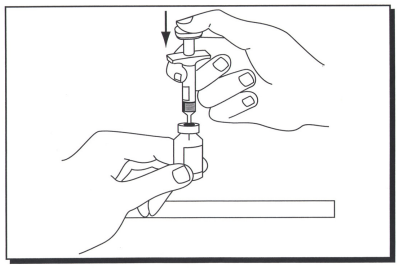
Rysunek 4.



d. Dodawanie wody do wstrzykiwań

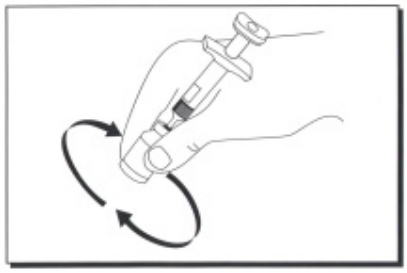
- BARDZO POWOLI wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



- Pozostawić strzykawkę w niezmienionym położeniu. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 6). NIE potrząsać fiolką**.** Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. NIE podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór używając nowej fiolki z lekiem Enbrel, wody do wstrzykiwań, strzykawki, igły i gazików.

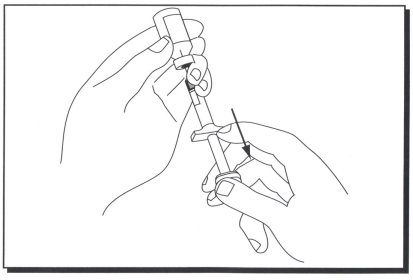
Rysunek 6.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

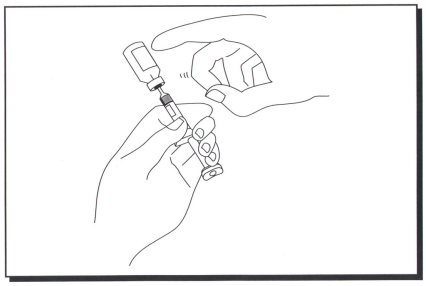
- Trzymając nadal igłę w fiolce, ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 7). Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze. Dla pacjentów dorosłych pobiera się całą objętość roztworu z fiolki.

Rysunek 7.



- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły (patrz Rysunek 8), należy lekko puknąć w strzykawkę. Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 8.



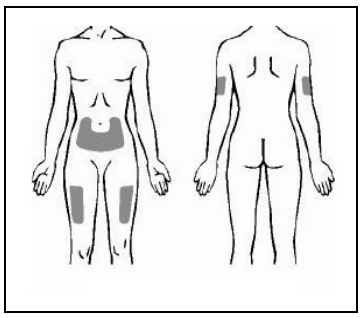
- Wysunąć igłę całkowicie z fiolki. Znowu należy uważać, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne).

f. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 9). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 9.

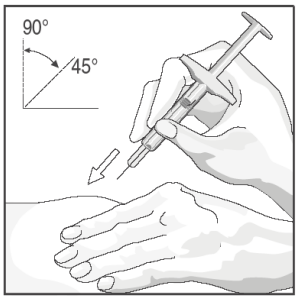


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

g. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 10). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

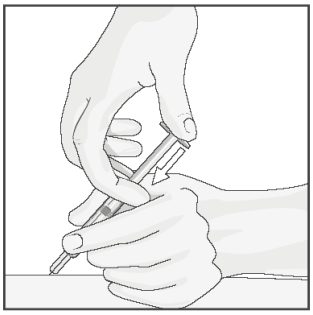
Rysunek 10.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 11).

.

Rysunek 11.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.

- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

h. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany również pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.

- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten l ek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg (lub mniej) dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

<u>Łuszczyca zwykła</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wymienionych wyżej objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.

- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  infekcje (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); mała liczba płytek krwi; pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek; krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór może być użyty w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C - 8°C).

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Należy zniszczyć roztwór leku, który nie został wykorzystany w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 50 mg zawiera 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci białego proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 fiolek do jednorazowego użycia, 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawek z wodą do wstrzykiwań, 2, 4 lub 12 igieł, 2, 4 lub 12 nasadek na fiolkę i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Dodawanie rozpuszczalnika
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Umieszczenie igły w strzykawce
g. Wybór miejsca wstrzyknięcia
h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
i. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  1 fiolka z lekiem Enbrel
  1 ampułkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)
  1 igła
  1 nasadka na fiolkę
  2 gaziki nasączone alkoholem
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

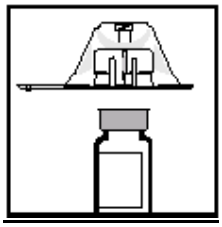
- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki (patrz Rysunek 1).

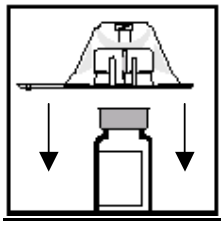
Rysunek 1.

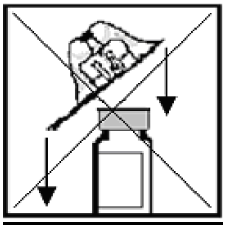


- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiejkolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kolec nasadki był skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).
- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę sztywno prosto w dół aż do momentu, gdy poczuje się, że kolec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kolec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2. Rysunek 3. Rysunek 4.



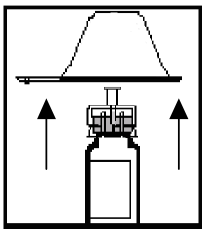




PRAWIDŁOWO **NIEPRAWIDŁOWO**

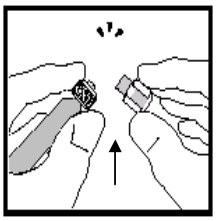
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5)

Rysunek 5.



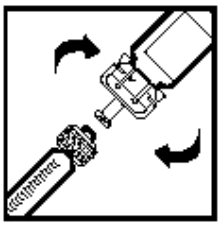
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

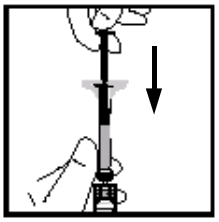
Rysunek 7.



d. Dodawanie rozpuszczalnika

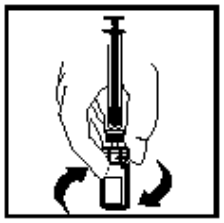
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 8). Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką**.** Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

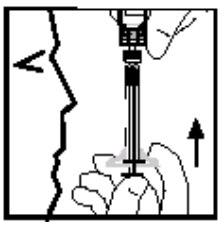
Rysunek 9.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu, na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

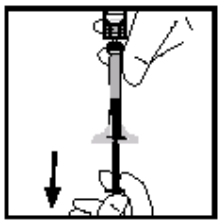
Rysunek 10.



- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Pobiera się całą objętość roztworu z fiolki. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się

powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następne czynności.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół, należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.



- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

(Uwaga: po wykonaniu wszystkich wymienionych czynności, w fiolce może pozostać niewielka ilość płynu – jest to normalne).

f. Umieszczenie igły w strzykawce

- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.

- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

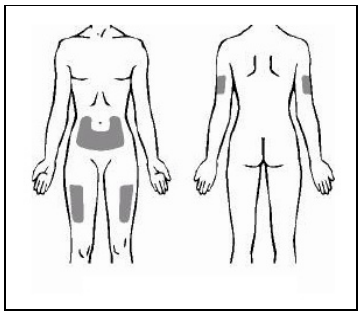
Rysunek 16.



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.

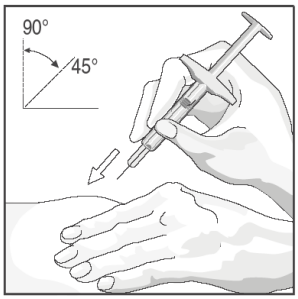


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

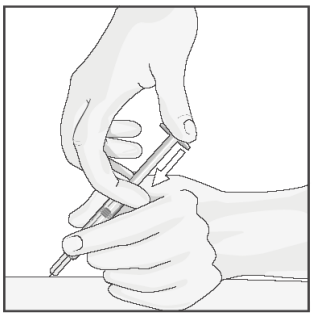
- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

Lek Enbrel wskazany jest w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.

- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią u dziecka reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- **U noworodków**: Nie stosować leku Enbrel u wcześniaków i noworodków, ponieważ zawiera alkohol benzylowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u dziecka reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub miało bliski kontakt z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.

- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca**: Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi) u dziecka, albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się dziecka z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Niemowlęta i małe dzieci**: Enbrel zawiera alkohol benzylowy, który może powodować reakcje toksyczne i uczuleniowe u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat. Leku Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem przez dziecko jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku Enbrel

Lek Enbrel zawiera alkohol benzylowy, który może powodować reakcje toksyczne i uczuleniowe u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat. Leku Enbrel nie wolno podawać wcześniakom i noworodkom.

3. Jak stosować lek Enbrel

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**.”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli zastosuje się większą dawkę leku Enbrel niż należy (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli opiekun przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy podawać dziecku podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.

- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się z dzieckiem do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):

ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przed przygotowaniem roztworu leku, Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Po przygotowaniu roztworu Enbrel roztwór może być przechowywany w lodówce (2°C - 8°C) do 14 dni.

Jeżeli stosuje się przygotowany wcześniej, przechowywany w lodówce roztwór leku Enbrel, przed użyciem należy poczekać 15 – 30 minut, aby znajdujący się w fiolce lek osiągnął temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence

mikrofalowej lub gorącej wodzie).

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przechowywania i ponownego użycia przygotowanego roztworu znajduje się w podpunkcie i) oraz j) punktu 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel".

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Każda fiolka leku Enbrel 25 mg/ml powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki podane temu samemu dziecku. Obydwie dawki muszą zostać zużyte w ciągu 14 dni od przygotowania roztworu leku Enbrel.

Jeżeli w fiolce znajduje się niewystarczająca ilość roztworu do zastosowania drugiej dawki, należy wyrzucić fiolkę i otworzyć nowy zestaw.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 25 mg/ml zawiera 25 mg etanerceptu. Po przygotowaniu roztwór zawiera 25 mg/ml etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel to biały proszek i rozpuszczalnik do stosowania u dzieci (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki, 4 ampułkostrzykawki z rozpuszczalnikiem, 8 pustych strzykawek, 20 igieł oraz 24 gaziki nasączone alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Umieszczenie igły w strzykawce
e. Dodawanie rozpuszczalnika do proszku
f. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
g. Wybór miejsca wstrzyknięcia
h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
i. Przechowywanie roztworu leku Enbrel pomiędzy podaniem kolejnych dawek
j. Pobieranie drugiej dawki roztworu leku Enbrel z przygotowanej wcześniej fiolki
k. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz pediatra lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli opiekunowi dziecka informacji dotyczących ilości leku i techniki prawidłowego wykonywania wstrzyknięć leku. Opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku dziecku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać w tej samej strzykawce lub fiolce z jakimikolwiek innymi lekami. W celu zapoznania się z instrukcją jak przechowywać lek Enbrel należy przeczytać punkt 5.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
- Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Należy wyjąć 1 zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku Enbrel z lodówki. Należy odłożyć pozostałe zestawy do lodówki.
- Zestaw powinien zawierać wszystkie elementy niezbędne do przygotowania jednej dawki. Zestaw składa się z elementów wymienionych poniżej. Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  1 fiolka zawierająca proszek Enbrel
  1 ampułkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik

2 puste strzykawki
5 igieł
6 gazików nasączonych alkoholem

- W przypadku stwierdzenia niekompletności, nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą.
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

- Wyjąć fiolkę z lekiem Enbrel z zestawu.
- Usunąć różową plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel. **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki (patrz Rysunek 1).

Rysunek 1.



- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiejkolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę pionowo na czystej, płaskiej powierzchni.
- Odkręcić nasadkę strzykawki zawierającej rozpuszczalnik uważając, aby nie dotknąć zakończenia strzykawki ani żadnej innej powierzchni.

d. Umieszczenie igły w strzykawce

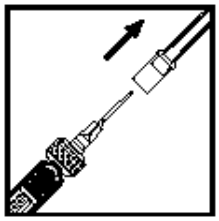
- Wyjąć jedną z igieł z zestawu. Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku aby zachować sterylność. Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić dłuższą częścią w górę i w dół aż do złamania.
- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 2).

Rysunek 2.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki uważając, aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 3). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

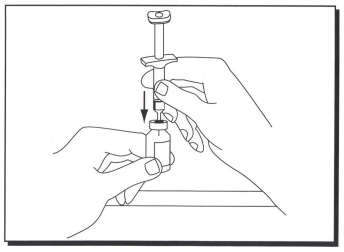
Rysunek 3.



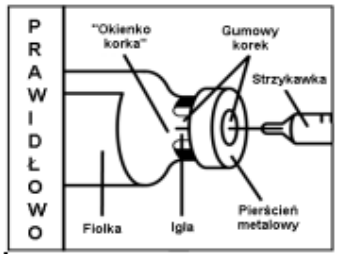
e. Dodawanie rozpuszczalnika do proszku

- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić pionowo na płaskiej powierzchni, np. na stole, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki (patrz Rysunek 4). Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona, to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka" korka powinien być widoczny koniec igły (patrz Rysunek 5). Jeżeli igła nie jest prawidłowo ustawiona, to odczuwalny jest stały opór podczas przechodzenia igły przez korek i nie słychać charakterystycznego dźwięku. Nie należy wbijać igły pod kątem, ponieważ może to spowodować wygięcie igły i/lub uniemożliwi to prawidłowe dodanie rozpuszczalnika do fiolki (patrz Rysunek 6).

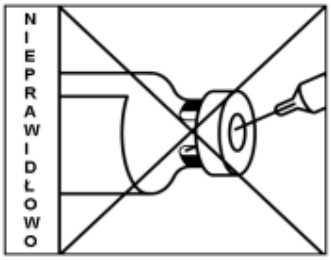
Rysunek 4.



Rysunek 5.

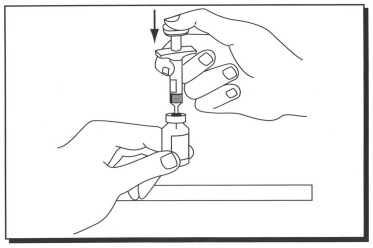


Rysunek 6.



- **BARDZO POWOLI** wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 7).

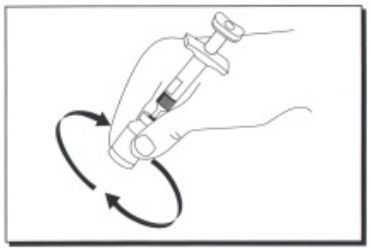
Rysunek 7.



- Wyjąć igłę i strzykawkę po rozpuszczalniku z fiolki i je wyrzucić. Wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku. **NIE** potrząsać fiolką (patrz Rysunek 8). Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE**

podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy przygotować nowy roztwór leku z innego zestawu.

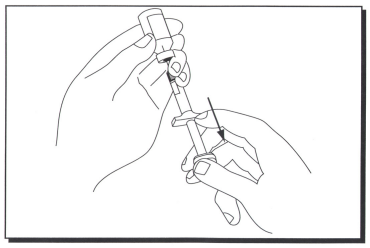
Rysunek 8.



f. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

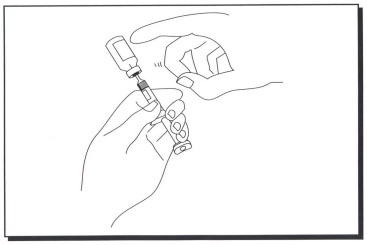
- Lekarz lub jego personel pomocniczy poinformuje jaką ilość roztworu należy pobrać z fiolki. Jeżeli lekarz nie udzielił takiej informacji, należy się z nim skontaktować.
- Należy wziąć jedną pustą strzykawkę z zestawu i zdjąć plastikową osłonkę. Należy uważać, aby nie dotknąć niczego zakończeniem strzykawki.
- Należy wziąć nową igłę z zestawu i połączyć ją ze strzykawką w taki sam sposób, jak w przypadku strzykawki z rozpuszczalnikiem (patrz punkt **d. Umieszczenie igły w strzykawce**).
- Fiolkę zawierającą lek Enbrel należy ustawić na płaskiej powierzchni, kierując igłę strzykawki pionowo w dół wcisnąć igłę do fiolki przez środek szarego korka fiolki. Jeżeli igła jest prawidłowo ustawiona, to podczas przechodzenia igły przez środek korka, powinien być odczuwalny lekki opór, a następnie powinno być słychać charakterystyczny dźwięk. W środku „okienka" korka powinien być widoczny koniec igły. Nie należy ustawiać igły pod kątem, gdyż może to spowodować wygięcie igły i (lub) uniemożliwić prawidłowe pobranie roztworu z fiolki.
- Trzymając nadal igłę w fiolce ustawić fiolkę na wysokości oczu. Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 9).

Rysunek 9.



- Gdy poziom roztworu w fiolce zacznie się obniżać, może zaistnieć konieczność częściowego wysunięcia igły z fiolki, tak aby koniec igły był zanurzony w roztworze.
- Trzymając nadal igłę wewnątrz fiolki należy sprawdzić, czy w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza. Aby spowodować przemieszczenie się pęcherzyków w okolicę igły, należy lekko puknąć w strzykawkę (patrz Rysunek 10). Powoli naciskając tłok wypchnąć pęcherzyki ze strzykawki do fiolki. Jeżeli podczas tego postępowania dojdzie do przypadkowego wypuszczenia roztworu do fiolki, należy powoli odciągnąć tłok, aby ponownie pobrać roztwór do strzykawki.

Rysunek 10.

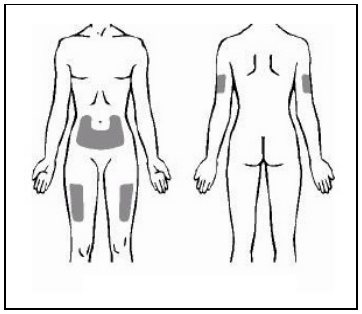


- Wysunąć igłę z fiolki. Jeżeli pobrano za dużo roztworu z fiolki, nie należy ponownie umieszczać usuniętej igły w strzykawce. Jeżeli w strzykawce znajduje się za dużo roztworu, należy umieścić strzykawkę z igłą na wysokości oczu i delikatnie naciskać tłok do czasu stwierdzenia, że w strzykawce znajduje się prawidłowa ilość roztworu. Igłę należy zdjąć i wyrzucić.
- Należy wziąć nową igłę z zestawu i połączyć ją ze strzykawką w taki sam sposób, jak opisano powyżej (patrz punkt **d. Umieszczenie igły w strzykawce**). Będzie to igła, której należy użyć do wstrzykiwania leku Enbrel.

g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 11). Jeśli dziecko wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinno używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 11.



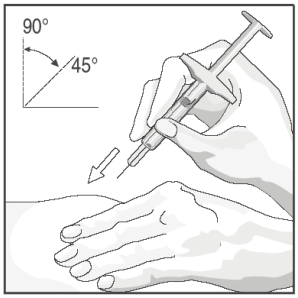
- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

- Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczone miejsce wstrzyknięcia wyschnie, jedną ręką delikatnie ująć oczyszczoną skórę i mocno ją przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.

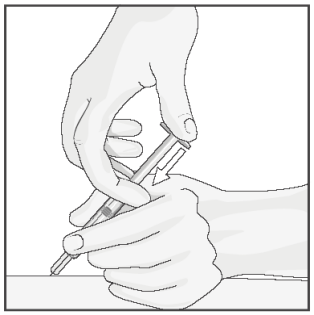
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 12). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 12.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



.

- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Przechowywanie roztworu leku Enbrel pomiędzy podaniem kolejnych dawek

- Jeżeli lekarz poinformował, że można pobrać dwie dawki z fiolki z lekiem Enbrel, pomiędzy pobraniem pierwszej i drugiej dawki roztwór musi być przechowywany w lodówce (2°C – 8°C). Fiolka pomiędzy pobraniem pierwszej i drugiej dawki, musi być przechowywana w pozycji pionowej w lodówce.
- Każda fiolka leku Enbrel 25 mg/ml powinna być użyta maksymalnie jako dwie dawki u tego samego dziecka.

j. Pobieranie drugiej dawki roztworu leku Enbrel z przygotowanej wcześniej fiolki

- Wyjąć roztwór leku Enbrel z lodówki. Przed użyciem należy poczekać 15 – 30 minut, aby znajdujący się w fiolce lek osiągnął temperaturę pokojową. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).

- Używając nowego gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiejkolwiek innej powierzchni.
- Aby przygotować drugą dawkę leku z fiolki, należy zastosować się do instrukcji podanej w punkcie **f. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki,** używając innej pustej strzykawki, igieł i wacików z zestawu.
- Jeżeli w fiolce znajduje się niewystarczająca ilość roztworu do zastosowania drugiej dawki, należy wyrzucić fiolkę i otworzyć nowy zestaw.
- Po pobraniu drugiej dawki leku Enbrel z fiolki, należy wyrzucić fiolkę (nawet jeśli w środku znajduje się płyn).

k. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **Nigdy** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być stosowany pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta lub dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko chorują na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca**: Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks**: Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel,

nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

<u>Łuszczyca zwykła</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.

Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Pacjenci ważący mniej niż 62,5 kg powinni stosować lek Enbrel 25 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci (patrz poniżej dawkowanie dla poszczególnych wskazań). Pacjenci ważący 62,5 kg lub więcej mogą stosować ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz.

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki

leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować

zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie), wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Po wyjęciu strzykawki z lodówki należy **poczekać około 15 - 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową.** Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór można wstrzykiwać tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innej strzykawki i skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 0,5 ml roztworu zawierającego 25 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Każde opakowanie leku zawiera 4, 8 lub 24 ampułkostrzykawki i 4, 8 lub 24 gaziki nasączone alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie
Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku
Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia
Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania lub wykonywania wstrzyknięć leku u dziecka. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.

2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułkostrzykawki z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułkostrzykawką zawierającą lek Enbrel. Pudełko zawierające pozostałe ampułkostrzykawki, należy włożyć z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Enbrel. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku Enbrel, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.

3. **Należy odczekać od 15 do 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową**. **NIE** zdejmować osłonki igły, podczas gdy Enbrel osiąga temperaturę pokojową. Poczekanie na osiągnięcie temperatury pokojowej przez roztwór, może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).

4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem, bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.

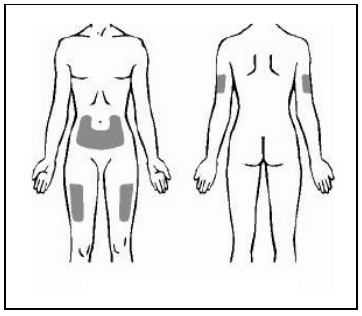
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.

6. Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór można wstrzykiwać tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innej strzykawki i skontaktować się z farmaceutą.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel w ampułkostrzykawce obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1.



2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne.)

3. Jeżeli pacjent lub dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska łuszczycy).

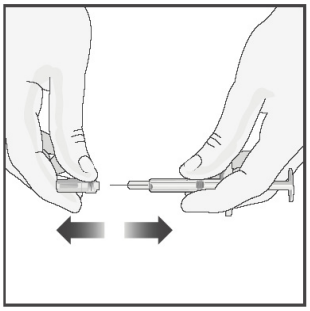
Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

2. Należy podnieść ampułkostrzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekręcać nią podczas jej usuwania.**

   Po usunięciu osłonki igły na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić, aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka, gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

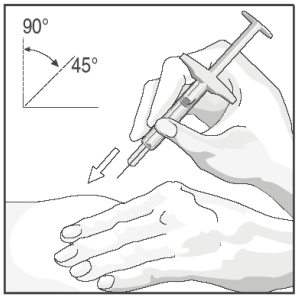
Rysunek 2.



3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie, należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.

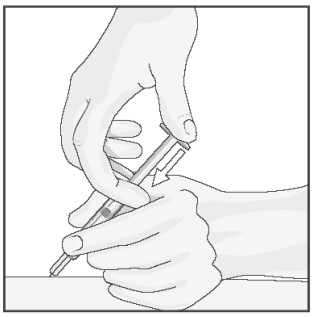
4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie lub dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3.



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4).

Rysunek 4.



6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

- Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być również stosowany pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks**: Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną, lub podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel,

nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko lub fiolkę), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki

leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten, może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować

zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i ampułkostrzykawce po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Ampułkostrzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu strzykawki z lodówki **należy poczekać około 15 - 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową (15 do 30 minut).** Nie należy ogrzewać jej w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór można wstrzykiwać tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innej strzykawki i skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 1,0 ml roztworu zawierającego 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, L-argininy chlorowodorek, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 50 mg dostępny jest w postaci ampułkostrzykawki zawierającej przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 ampułkostrzykawek i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie
Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku
Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia
Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Etap 1: Czynności przed wstrzyknięciem leku

1. Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.

2. Należy wyjąć pudełko zawierające ampułkostrzykawki z lodówki i umieścić je na płaskiej powierzchni. Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę i jeden gazik nasączony alkoholem i umieścić je na płaskiej powierzchni. Nie należy potrząsać ampułkostrzykawką zawierającą lek Enbrel. Pudełko zawierające pozostałe ampułkostrzykawki należy włożyć z powrotem do lodówki. Należy przeczytać punkt 5. ulotki, aby zapoznać się z informacjami dotyczącymi przechowywania leku Enbrel. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących przechowywania leku Enbrel należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą, w celu uzyskania dalszych instrukcji.

3. **Należy odczekać od 15 do 30 minut, aby roztwór leku Enbrel w strzykawce osiągnął temperaturę pokojową. NIE** zdejmować osłonki igły, podczas gdy Enbrel osiąga temperaturę pokojową. Poczekanie na osiągnięcie temperatury pokojowej przez roztwór, może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Leku Enbrel nie należy ogrzewać w żaden inny sposób (np. umieszczając w kuchence mikrofalowej lub gorącej wodzie).

4. Należy przygotować inne rzeczy potrzebne do wstrzyknięcia. Są to gazik nasączony alkoholem, bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.

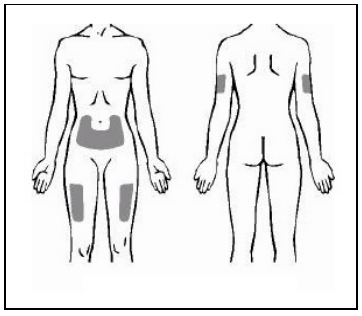
5. Umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.

6. Należy sprawdzić wygląd roztworu w strzykawce. Roztwór można wstrzykiwać tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innej ampułkostrzykawki i skontaktować się z farmaceutą.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia

1. Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel w ampułkostrzykawce obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 1). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 1.



2. Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać miejsce o innej lokalizacji. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć może być pomocne).

3. Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska łuszczycy).

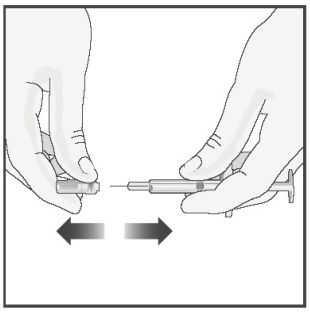
Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE** dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

2. Należy podnieść ampułkostrzykawkę z powierzchni, na której leży. Usunąć osłonkę igły poprzez mocne wyciągnięcie jej ze strzykawki (patrz Rysunek 2). **Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać osłonki ani przekręcać nią podczas jej usuwania.**

Po usunięciu osłonki igły, na końcu igły może znajdować się kropla płynu; jest to normalne. Nie należy dotykać igły ani pozwolić, aby dotknęła żadnej innej powierzchni. Nie należy dotykać ani naciskać tłoka, gdyż mogłoby to spowodować wyciek płynu.

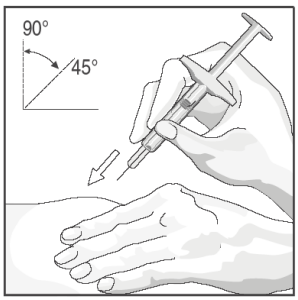
Rysunek 2.



3. Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę i skierować jak ołówek.

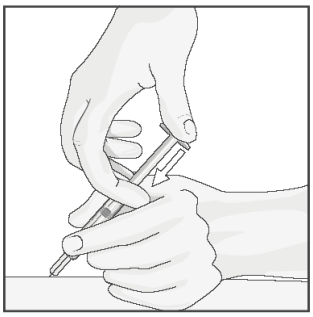
4. Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 3). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla siebie. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 3.



5. Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 4).

Rysunek 4.



6. Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania. W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić niewielkie krwawienie. Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby można je obandażować.

Etap 4: Postępowanie z pozostałościami

- Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. **NIGDY** nie wolno zdejmować osłonki z igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) Enbrel może być stosowany w leczeniu **reumatoidalnego zapalenia stawów** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, **łuszczycowego zapalenia stawów**, ciężkiego **zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** i **łuszczycy** o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim – zwykle w każdym przypadku, kiedy po stosowaniu innych powszechnie stosowanych schematów leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi lub okazały się one nieodpowiednie dla pacjenta.

W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów Enbrel jest zwykle stosowany w połączeniu z metotreksatem. Enbrel może być również stosowany pojedynczo, jeżeli leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie dla pacjenta. Enbrel stosowany zarówno pojedynczo, jak i w połączeniu z metotreksatem u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów powoduje spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby i poprawę sprawności fizycznej.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów atakującym wiele stawów lek Enbrel może spowodować poprawę sprawności fizycznej. U pacjentów, u których występuje wielostawowy symetryczny ból lub opuchlizna stawów (np. dłoni, nadgarstków i stóp), Enbrel może spowodować spowolnienie niszczenia stawów w przebiegu choroby.

Lek Enbrel wskazany jest również w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.
- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli pacjent lub dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli u pacjenta lub dziecka po wstrzyknięciu leku wystąpią reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u pacjenta lub dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent lub dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia, u pacjenta lub dziecka, reakcji alergicznych, takich jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u pacjenta lub dziecka, lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, nawracających zakażeniach lub cukrzycy, oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli pacjenta czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania, objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki

piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy pacjent lub dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę, lub o bliskich kontaktach z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.

- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez pacjenta lub dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent lub dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u pacjenta lub dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.
- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u pacjenta lub dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca:** Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u pacjenta lub dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Lateks**: Osłonka igły jest wykonana z lateksu (sucha guma naturalna). Jeśli lek będzie podawany przez osoby lub osobom z rozpoznaną lub, podejrzewaną nadwrażliwością (uczuleniem) na lateks, należy przed zastosowaniem leku Enbrel skontaktować się z lekarzem.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u pacjenta lub dziecka cukrzycy, lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież

- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel,

nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo, nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez pacjenta lub dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Przepisana przez lekarza dawka leku Enbrel to 50 mg. Do dawkowania 25 mg dostępna jest dawka 25 mg leku Enbrel.

Dawkowanie u pacjentów dorosłych (w wieku 18 lat i starszych)

<u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u>

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg leku podawane dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. Lekarz może jednak ustalić inny schemat dawkowania leku Enbrel.

Łuszczyca zwykła

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można podać dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres 12 tygodni, a następnie dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Lekarz decyduje o długości terapii lekiem Enbrel i ewentualnie, w zależności od odpowiedzi na leczenie, o ponownej terapii. Jeżeli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy stanu pacjenta po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku dla dziecka oraz wybierze odpowiednią moc leku Enbrel (10 mg, 25 mg lub 50 mg).

W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Lekarz udzieli szczegółowych informacji dotyczących sposobu przygotowania i odmierzania właściwej dawki.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Szczegółowa instrukcja dotycząca wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu znajduje się w punkcie 7 „ zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku Enbrel”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą dawkę leku Enbrel niż powinien (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko lub wstrzykiwacz), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki

leku, nie należy stosować podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u pacjenta lub dziecka któregokolwiek z następujących objawów, należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować

zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek, krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na wstrzykiwaczu MYCLIC po: „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
Wstrzykiwacze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki **należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową.** Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. Zaleca się natychmiastowe zużycie roztworu leku Enbrel.

Enbrel może być przechowywany poza lodówką w temperaturze do 25°C jednorazowo, przez okres nie dłuższy niż 4 tygodnie, po którym nie należy go umieszczać ponownie w lodówce. Jeżeli Enbrel nie zostanie zużyty w ciągu 4 tygodni od wyjęcia z lodówki, to należy go wyrzucić. Zaleca się zapisanie daty wyjęcia leku z lodówki oraz daty, po której należy Enbrel wyrzucić (nie dłużej niż 4 tygodnie od wyjęcia z lodówki).

W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór można wstrzykiwać tylko wtedy, jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innego wstrzykiwacza i skontaktować się z farmaceutą.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każdy wstrzykiwacz MYCLIC zawiera 50 mg etanerceptu.

Pozostałe składniki to: sacharoza, chlorek sodu, chlorowodorek L-argininy, sodu fosforan jednozasadowy dwuwodny, sodu fosforan dwuzasadowy dwuwodny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel dostępny jest w postaci wstrzykiwacza (MYCLIC) zawierającego roztwór do wstrzykiwań (roztwór do wstrzykiwań). Wstrzykiwacz MYCLIC zawiera przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty roztwór do wstrzykiwań. Każde opakowanie zawiera 2, 4 lub 12 wstrzykiwaczy i 2, 4 lub 12 gazików nasączonych alkoholem. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31(0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

7. Zastosowanie wstrzykiwacza MYCLIC do wstrzykiwania leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

Wprowadzenie
Etap 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Enbrel
Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia
Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
Etap 4: Postępowanie ze zużytym wstrzykiwaczem MYCLIC

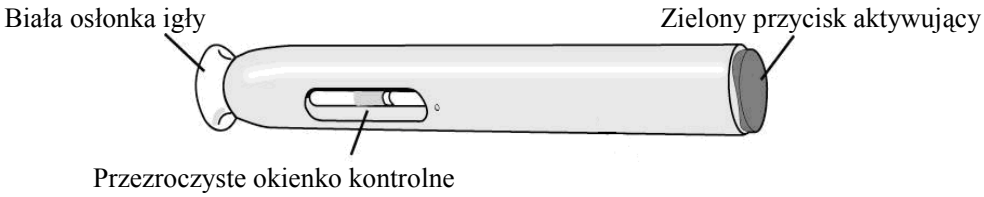
Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób wstrzykiwania leku Enbrel we wstrzykiwaczu MYCLIC. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli pacjentowi informacji dotyczących techniki samodzielnego wstrzykiwania leku. Pacjent nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy właściwie użyć

wstrzykiwacz MYCLIC. W razie pytań dotyczących sposobu wstrzykiwania należy skontaktować się z lekarzem lub pielegniarką.

Rysunek 1.

Wstrzykiwacz MYCLIC



Etap 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Enbrel

1. Należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.

2. Wszystkie przedmioty potrzebne do wstrzyknięcia należy umieścić na wybranej powierzchni:

    a. **Jeden wstrzykiwacz MYCLIC i jeden gazik nasączony alkoholem** (wyjąć z lodówki, z pudełka zawierającego wstrzykiwacze). Nie należy potrząsać wstrzykiwaczem.

    b. Jeden bawełniany wacik lub gaza opatrunkowa.

3. W przezroczystym okienku kontrolnym należy sprawdzić wygląd roztworu. Roztwór można wstrzykiwać tylko, jeśli zawartość wstrzykiwacza jest przezroczysta, bezbarwna lub jasnożółta i nie zawiera cząstek stałych. Jeżeli roztwór wygląda inaczej, należy użyć innego wstrzykiwacza i skontaktować się z farmaceutą.

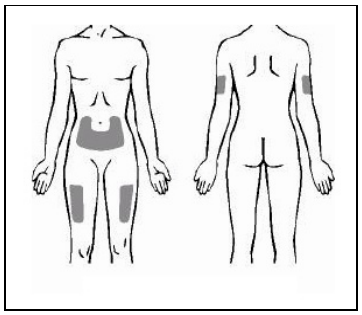
4. Nie zdejmując białej osłonki igły należy poczekać około 15-30 minut, aby roztwór leku Enbrel we wstrzykiwaczu osiągnął temperaturę pokojową co może sprawić, że wstrzyknięcie będzie bardziej komfortowe. Nie należy ogrzewać go w żaden inny sposób. **Wstrzykiwacz należy zawsze przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci**.

Czekając aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową należy przeczytać „Etap 2” (patrz poniżej) i wybrać miejsce wstrzyknięcia.

Etap 2: Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz Rysunek 2).

1. Zalecane miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel to przednia powierzchnia ud. Lek można również wstrzykiwać w brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, do wstrzyknięcia można wykorzystać zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia.

Rysunek 2.



2. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejscu oddalonym o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wstrzyknięcia. Nie wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (Pomocne może być zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).

3. Jeżeli pacjent choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami.

Etap 3: Wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

1. Czekając około 15-30 minut, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową, należy umyć ręce mydłem i wodą.

2. Za pomocą gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel i poczekać aż wyschnie. Nie dotykać przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.

3. Należy podnieść wstrzykiwacz i usunąć białą osłonkę igły poprzez ściągnięcie jej ze wstrzykiwacza (patrz Rysunek 3). Aby uniknąć uszkodzenia igły we wstrzykiwaczu, nie należy zginać białej osłonki podczas jej usuwania ani ponownie umieszczać jej na wstrzykiwaczu po usunięciu. Po usunięciu osłonki igły widać fioletową osłonkę zabezpieczającą igłę, lekko wystającą z końcówki wstrzykiwacza. Do czasu aktywacji wstrzykiwacza igła pozostanie osłonięta w jego wnętrzu.

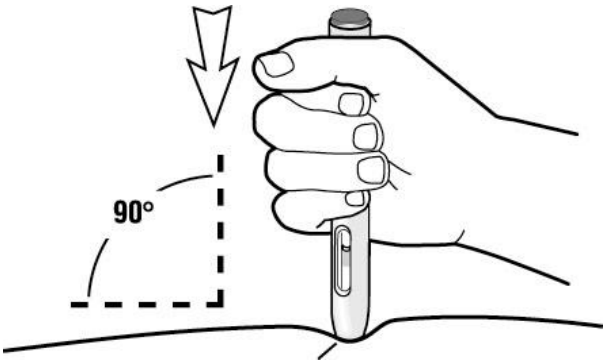
Rysunek 3.



4. Lekkie ściśnięcie skóry pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym wolnej ręki może ułatwić zrobienie wstrzyknięcia.

5. **Nie dotykając zielonego przycisku aktywującego znajdującego się na górze wstrzykiwacza** należy ustawić wstrzykiwacz pod odpowiednim kątem (90°) w stosunku do miejsca wstrzyknięcia i mocno przycisnąć wstrzykiwacz do skóry otwartym końcem, tak aby osłonka zabezpieczająca igłę została wepchnięta w całości do wnętrza wstrzykiwacza. Na skórze będzie widoczne lekkie wgłębienie (Patrz Rysunek 4). Zielony przycisk aktywujący pozostanie zablokowany i wstrzykiwacz nie będzie aktywny, dopóki osłonka igły będzie wepchnięta w całości do wnętrza wstrzykiwacza.

Rysunek 4.

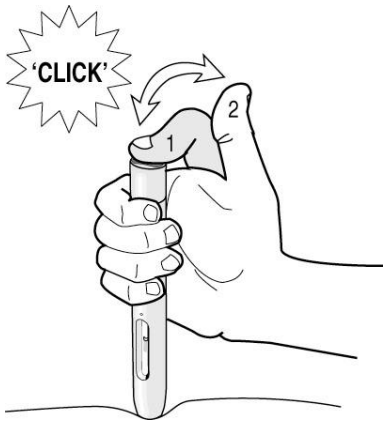


Osłonka zabezpieczajaca igłę
znika w środku wstrzykiwacza

6. Przyciskając mocno wstrzykiwacz do skóry, żeby osłonka igły znajdowała się w całości wewnątrz wstrzykiwacza, należy nacisnąć kciukiem i **natychmiast puścić** zielony przycisk znajdujący się na górze wstrzykiwacza w celu rozpoczęcia wstrzyknięcia (patrz Rysunek 5). Po naciśnięciu przycisku będzie słychać kliknięcie. **Należy mocno przyciskać wstrzykiwacz do skóry do czasu usłyszenia drugiego kliknięcia** lub przez 10 sekund po pierwszym kliknięciu (zależnie co nastąpi wcześniej).

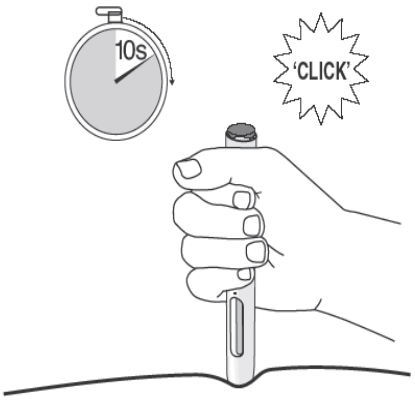
   Uwaga – należy pamiętać, aby zdjąć kciuk z przycisku po usłyszeniu pierwszego kliknięcia, ponieważ w przeciwnym razie nie będzie słychać drugiego kliknięcia po zakończeniu wstrzyknięcia. Aby wstrzyknąć lek Enbrel nie trzeba trzymać kciuka na przycisku.

Rysunek 5.

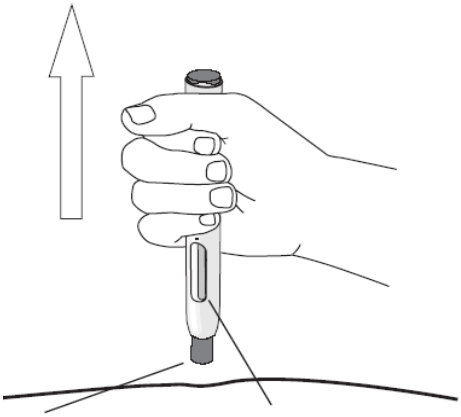


7. Po usłyszeniu drugiego kliknięcia (lub, jeżeli nie było słychać drugiego kliknięcia, po upływie 10 sekund), wstrzyknięcie jest zakończone (patrz Rysunek 6). Można teraz odsunąć wstrzykiwacz od powierzchni skóry (patrz Rysunek 7). Po odsunięciu wstrzykiwacza fioletowa osłonka zabezpieczająca igły wysunie się automatycznie, aby zasłonić igłę.

Rysunek 6.



Rysunek 7.



Fioletowa osłonka wysuwa się, aby zasłonić igłę

Okienko kontrolne zmienia kolor na fioletowy

8. Okienko kontrolne wstrzykiwacza powinno być całkowicie fioletowe co potwierdza prawidłowe wykonanie wstrzyknięcia dawki leku. Jeżeli okienko nie jest całkowicie fioletowe, należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką, ponieważ dawka leku mogła zostać nie wstrzyknięta w całości. Nie należy ponownie stosować tego wstrzykiwacza ani nie należy stosować innego wstrzykiwacza bez zgody lekarza lub pielęgniarki.

9. Jeżeli w miejscu wstrzyknięcia wystąpi krwawienie należy na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia. Nie rozcierać miejsca wstrzyknięcia.

Etap 4: Postępowanie ze zużytym wstrzykiwaczem MYCLIC

- Wstrzykiwacz jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku - nigdy nie wolno ponownie go używać. Zużytego wstrzykiwacza należy pozbyć się zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.

ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci
Etanercept

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki (po obydwu stronach) przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz wręczy także Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien wiedzieć przed i w trakcie leczenia lekiem Enbrel.
- Należy się zwrócić do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

Informacje zawarte w ulotce znajdują się w 7 poniższych punktach:

1. **Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje**
2. **Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel**
3. **Jak stosować lek Enbrel**
4. **Możliwe działania niepożądane**
5. **Jak przechowywać lek Enbrel**
6. **Zawartość opakowania i inne informacje**
7. **Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel (patrz na odwrocie strony)**

1. Co to jest Enbrel i w jakim celu się go stosuje

Enbrel jest lekiem zbudowanym z dwóch białek ludzkich. Blokuje aktywność innego białka, powodującego zapalenie. Lek Enbrel powoduje zmniejszenie zapalenia, które towarzyszy różnym chorobom.

Lek Enbrel wskazany jest w leczeniu następujących chorób u dzieci i młodzieży:

- Następujące typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat, lub gdy metotreksat jest nieodpowiedni dla pacjenta:
    - Wielostawowe zapalenie stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwinięte skąpostawowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat.
    - Łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 12 lat.
- Zapalenie stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na inne powszechnie stosowane schematy leczenia, lub gdy schematy te są nieodpowiednie dla pacjenta.

- Łuszczycy o ciężkim przebiegu u pacjentów w wieku od 6 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na fototerapię lub inną terapię układową, lub gdy terapie te są nieodpowiednie dla pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enbrel

Kiedy nie stosować leku Enbrel

- jeśli dziecko ma uczulenie na etanercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). Jeżeli po wstrzyknięciu leku wystąpią u dziecka reakcje alergiczne, takie jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- jeśli u dziecka występuje ryzyko rozwoju ciężkiego zakażenia krwi zwanego posocznicą. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.
- jeśli dziecko ma jakiekolwiek zakażenie. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Reakcje alergiczne:** W przypadku wystąpienia u dziecka reakcji alergicznych, takich, jak ucisk w klatce piersiowej, sapanie, zawroty głowy lub pokrzywka, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- **Zakażenia i (lub) zabiegi chirurgiczne:** W przypadku rozwoju nowego zakażenia u dziecka lub planowanych dużych zabiegów chirurgicznych, lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel.
- **Zakażenia i (lub) cukrzyca:** Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości u dziecka nawracających zakażeniach lub cukrzycy oraz innych zaburzeniach, które zwiększają niebezpieczeństwo wystąpienia zakażenia.
- **Zakażenia i (lub) kontrola:** Należy poinformować lekarza o niedawno odbytej podróży poza granice Europy. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią objawy infekcji, takie jak gorączka, dreszcze lub kaszel. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji kontroli dziecka, czy nie wystąpią objawy zakażenia po zakończeniu przyjmowania leku Enbrel.
- **Gruźlica:** Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enbrel, pacjent zostanie zbadany przez lekarza pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, ponieważ istnieją doniesienia o przypadkach gruźlicy u pacjentów leczonych lekiem Enbrel. Może to obejmować dokładny wywiad medyczny, prześwietlenie rentgenowskie klatki piersiowej i próbę tuberkulinową. Wykonanie tych badań powinno zostać odnotowane w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Jest bardzo ważne, aby poinformować lekarza czy dziecko kiedykolwiek chorowało na gruźlicę lub miało bliski kontakt z osobą chorą na tę chorobę. W przypadku wystąpienia objawów gruźlicy (takich jak uporczywy kaszel, utrata masy ciała, ospałość, niewielka gorączka) lub jakiegokolwiek innego zakażenia w trakcie terapii lub po jej zakończeniu, należy bezzwłocznie powiadomić lekarza.
- **Zapalenie wątroby typu B:** Przed rozpoczęciem przez dziecko terapii lekiem Enbrel, lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu testu na obecność zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.
- **Zapalenie wątroby typu C:** Należy powiadomić lekarza, jeżeli dziecko choruje na zapalenie wątroby typu C. Lekarz może podjąć decyzję o kontroli leczenia lekiem Enbrel w przypadku, gdyby objawy infekcji uległy zaostrzeniu.
- **Zaburzenia krwi:** W przypadku wystąpienia u dziecka objawów, takich jak utrzymująca się gorączka, ból gardła, siniaczenie, krwawienie lub bladość, należy natychmiast zwrócić się do lekarza. Takie objawy mogą wskazywać na występowanie potencjalnie zagrażających życiu zaburzeń krwi, które mogą powodować konieczność odstawienia leku Enbrel.

- **Zaburzenia układu nerwowego i oka:** Należy poinformować lekarza o stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego, poprzecznym zapaleniu rdzenia (zapalenie rdzenia kręgowego) u dziecka. Lekarz zadecyduje czy leczenie lekiem Enbrel jest w tych przypadkach wskazane.
- **Zastoinowa niewydolność serca**: Należy poinformować lekarza o zastoinowej niewydolności serca u dziecka, ponieważ w takim przypadku należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Enbrel.
- **Rak:** Przed zastosowaniem leku Enbrel należy poinformować lekarza o występowaniu obecnie lub w przeszłości chłoniaka (rodzaj raka krwi), albo jakiegokolwiek innego nowotworu.
  Pacjenci z ciężkim, długotrwałym reumatoidalnym zapaleniem stawów mogą być w grupie większego niż przeciętnie ryzyka wystąpienia chłoniaka.
  Dzieci i dorośli przyjmujący Enbrel mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innego nowotworu.
  U niektórych dzieci i młodzieży, którzy przyjmowali Enbrel lub inne leki działające w ten sam sposób jak Enbrel, wystąpiły nowotwory, w tym nowotwory nietypowe, które czasami prowadziły do zgonu.
  U niektórych pacjentów otrzymujących lek Enbrel wystąpił rak skóry. Należy poinformować lekarza o zmianie wyglądu skóry lub zmianie grubości skóry u pacjenta lub dziecka.
- **Ospa wietrzna**: W przypadku zetknięcia się z ospą wietrzną podczas stosowania leku Enbrel, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje czy należy stosować leczenie zapobiegawcze.
- **Uzależnienie od alkoholu:** Leku Enbrel nie należy stosować w leczeniu zapalenia wątroby związanego z nadużywaniem alkoholu. Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości, u pacjenta lub dziecka, problemach z nadużywaniem alkoholu.
- **Ziarniniakowatość Wegenera**: Enbrel nie jest zalecany w leczeniu ziarniniakowatości Wegenera, rzadkiej choroby zapalnej. Jeżeli pacjent choruje na ziarniniakowatość Wegenera, powinien powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- **Leki przeciwcukrzycowe**: Należy poinformować lekarza o występującej u dziecka cukrzycy lub o przyjmowaniu leków przeciwcukrzycowych. Lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki leku przeciwcukrzycowego podczas przyjmowania leku Enbrel.

Dzieci i młodzież
- **Szczepienia:** Zaleca się, o ile jest to możliwe, aby wszystkie wymagane szczepienia ochronne u dzieci wykonać przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enbrel. W trakcie stosowania leku Enbrel, nie należy podawać niektórych szczepionek, takich jak np. doustna szczepionka przeciwko polio. Należy skonsultować się z lekarzem przed przyjęciem przez dziecko jakiejkolwiek szczepionki.
- **Nieswoiste zapalenie jelit**: U pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przyjmujących Enbrel zgłaszano przypadki wystąpienia nieswoistego zapalenia jelit. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek skurcze i bóle brzucha, biegunka, zmniejszenie masy ciała lub krew w stolcu.

Zasadniczo nie należy stosować leku Enbrel u dzieci w wieku poniżej 2 lat z wielostawowym zapaleniem stawów lub rozwiniętym skąpostawowym zapaleniem stawów ,albo u dzieci w wieku poniżej 12 lat z zapaleniem stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowym zapaleniem stawów, albo u dzieci w wieku poniżej 6 lat z łuszczycą.

Inne leki i Enbrel

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio (włączając anakinrę, abatacept lub sulfasalazynę) przez dziecko, również tych, które wydawane są bez recepty, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Nie wolno stosować jednocześnie leku Enbrel z lekami, które zawierają jako substancję czynną anakinrę lub abatacept.

Ciąża i karmienie piersią

Wpływ leku Enbrel na kobiety w ciąży nie jest znany i dlatego nie zaleca się stosowania tego leku podczas ciąży. W trakcie stosowania leku Enbrel kobiety nie powinny zachodzić w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enbrel, pacjentka powinna skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki stosujące lek Enbrel nie powinny karmić piersią, ponieważ nie wiadomo czy lek Enbrel przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy spodziewać się wpływu leku Enbrel na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Enbrel

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wątpliwościach dotyczących zbyt silnego lub za słabego działania leku Enbrel.

Właściwa dawka i częstość dawkowania u dzieci i młodzieży będą zależały od masy ciała i rodzaju schorzenia. Lekarz udzieli szczegółowych informacji na temat sposobu przygotowywania i odmierzania właściwej dawki.

Fiolka 10 mg przeznaczona jest dla dzieci, którym przepisano dawkę 10 mg lub mniej. Każda fiolka powinna być użyta tylko w celu podania jednej dawki jednemu pacjentowi. Pozostały roztwór należy wyrzucić.
W przypadku wielostawowego zapalenia stawów oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat lub zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgnistych, lub łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 12 lat, zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

W przypadku łuszczycy u pacjentów w wieku od 6 lat, zazwyczaj stosowana dawka leku Enbrel wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie do 50 mg), która powinna być podawana raz w tygodniu. Jeśli stosowanie leku Enbrel nie przyniesie poprawy u dziecka po 12 tygodniach leczenia, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku.

Sposób i droga podawania

Lek Enbrel podaje się poprzez wstrzyknięcie pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Lek Enbrel może być stosowany z lub bez jedzenia i picia.

Proszek musi być rozpuszczony przed podaniem. **Szczegółowa instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i wstrzykiwania leku Enbrel znajduje się w punkcie 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel**”. Roztworu leku Enbrel nie należy mieszać z jakimikolwiek innymi lekami.

Aby zapobiec pominięciom dawek leku, pomocne może być zapisywanie w kalendarzu dni tygodnia, kiedy należy stosować Enbrel.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Enbrel

Jeżeli pacjent zastosuje większą niż powinien dawkę leku Enbrel (albo poprzez pojedyncze wstrzyknięcie za dużej dawki leku lub zbyt częste stosowanie leku), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Zawsze należy zabrać ze sobą opakowanie po leku (pudełko), nawet jeżeli jest ono puste.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Enbrel

W przypadku pominięcia dawki leku u dziecka, należy go wstrzyknąć natychmiast po uświadomieniu sobie tego faktu, chyba że kolejna dawka powinna być podana następnego dnia, w tym przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Następnie należy kontynuować wstrzyknięcia leku w wyznaczonych dniach. Jeżeli pacjent przypomni sobie o pominiętym wstrzyknięciu w dniu przyjęcia kolejnej dawki leku, nie należy podawać dziecku podwójnej dawki leku, w celu uzupełnienia pominiętej dawki (dwie dawki w tym samym dniu).

Przerwanie stosowania produktu Enbrel

Po przerwaniu stosowania objawy choroby mogą wystąpić ponownie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Najczęściej występujące działania niepożądane to reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, reakcje alergiczne, rozwój przeciwciał, swędzenie i gorączka. Szczegółowe informacje znajdują się poniżej.

Reakcje alergiczne

Jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z podanych objawów, nie należy wstrzykiwać więcej leku Enbrel. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

- Trudności w połykaniu lub oddychaniu.
- Obrzęk twarzy, gardła, dłoni lub stóp.
- Nerwowość lub lęk, wrażenie pulsowania, nagłe zaczerwienienie skóry i (lub) uczucie gorąca.
- Ciężka wysypka, swędzenie, pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące).

Ciężkie reakcje alergiczne występują rzadko. Jednakże każdy z wyżej wymienionych objawów może oznaczać reakcję alergiczną na lek Enbrel, dlatego należy natychmiast szukać fachowej pomocy medycznej.

Poważne działania niepożądane

W razie wystąpienia u dziecka któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej:

- Objawy **ciężkiego zakażenia,** takie jak wysoka gorączka, której może towarzyszyć kaszel, duszność, dreszcze, osłabienie lub występowanie rozgrzanych, czerwonych, tkliwych, bolesnych miejsc na skórze lub w okolicy stawów.
- Objawy **zaburzeń krwi,** takie jak krwawienie, siniaczenie lub bladość.
- Objawy **zaburzeń układu nerwowego,** takie jak drętwienie lub mrowienie, zaburzenia widzenia, ból oka, pojawienie się uczucia osłabienia rąk lub nóg.
- Objawy **nasilenia zaburzeń pracy serca,** takie jak zmęczenie lub duszność przy poruszaniu się, obrzęk w okolicy kostek, uczucie pełności w szyi lub nadbrzuszu, nocna duszność lub kaszel, niebieskawe zabarwienie paznokci lub warg.
- Objawy **nowotworów**: nowotwory mogą dotyczyć każdej części ciała, w tym skóry i krwi. Możliwe objawy będą zależały od typu i lokalizacji raka. Objawy te mogą obejmować zmniejszenie masy ciała, gorączkę, obrzęk (z bólem lub bez bólu), utrzymujący się kaszel, obecność guzków w skórze lub zmianę grubości skóry.
- Objawy **reakcji autoimmunologicznych** (kiedy powstają przeciwciała, które mogą uszkadzać prawidłowe komórki ciała), takie jak ból, swędzenie, osłabienie oraz nieprawidłowe oddychanie, myślenie, odczuwanie lub widzenie.
- Objawy tocznia lub zespołu toczniopodobnego, takie jak zmiany masy ciała, utrzymująca się wysypka, gorączka, ból stawów lub mięśni, lub zmęczenie.
- Objawy **zapalenia naczyń krwionośnych,** takie jak ból, gorączka, zaczerwienienie lub rozgrzanie skóry, lub swędzenie.

Działania te występują rzadko lub niezbyt często, ale są to ciężkie przypadki (niektóre z nich mogą być w rzadkich przypadkach śmiertelne). Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub udać się z dzieckiem do oddziału pomocy doraźnej w najbliższym szpitalu.

Znane działania niepożądane leku Enbrel obejmują następujące działania, które zostały pogrupowane według zmniejszającej się częstości.

- **Bardzo często** (mogą dotyczyć więcej niż 1 użytkownika na 10):
  zakażenia (w tym przeziębienia, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zakażenia dróg moczowych i skóry); reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, siniaczenie, zaczerwienienie, swędzenie, ból, obrzęk). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia po upływie pierwszego miesiąca leczenia występują rzadziej. U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje miejscowe w miejscu poprzedniego wstrzyknięcia.

- **Często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10):
  reakcje alergiczne; gorączka; swędzenie; przeciwciała przeciwko normalnym tkankom (powstawanie autoprzeciwciał).

- **Niezbyt często** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 100):
  ciężkie zakażenia (w tym zapalenie płuc, głębokie zakażenia skóry, zakażenia stawów, zakażenia krwi, inne zakażenia); mała liczba płytek krwi; rak skóry (z wyjątkiem czerniaka); zlokalizowane obrzęki (obrzęk naczynioruchowy); pokrzywka (czerwone lub blade plamy na skórze, często swędzące); zapalenie oka; łuszczyca (wystąpienie lub nasilenie); wysypka; zapalenie lub bliznowacenie płuc; zapalenie naczyń krwionośnych wielu narządów.

- **Rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 1000):
  ciężkie reakcje alergiczne (w tym ciężkie zlokalizowane obrzęki skóry i sapanie); chłoniak (rodzaj raka krwi); czerniak (rodzaj raka skóry); jednoczesne wystąpienie małej liczby płytek,

krwinek czerwonych i białych; zaburzenia układu nerwowego (z silnym osłabieniem siły mięśniowej oraz objawami, takimi jak w stwardnieniu rozsianym, zapaleniu nerwu wzrokowego lub poprzecznym zapaleniu rdzenia); gruźlica; pogorszenie zastoinowej niewydolności serca; napady drgawkowe; toczeń lub zespół toczniopodobny (objawy mogą obejmować utrzymującą się wysypkę, gorączkę, ból stawów i zmęczenie); mała liczba krwinek czerwonych, mała liczba krwinek białych, mała liczba neutrofili (rodzaj krwinek białych); zwiększona aktywność enzymów wątrobowych; wysypka skórna, która może prowadzić do nasilonego powstawania pęcherzy i złuszczania się skóry; zapalenie wątroby wywołane przez własny układ immunologiczny (autoimmunologiczne zapalenie wątroby); choroba układu odpornościowego, która może powodować zmiany w płucach, na skórze i w węzłach chłonnych (sarkoidoza).

- **Bardzo rzadko** (mogą dotyczyć 1 użytkownika na 10000):
  zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.

- **Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): białaczka (rak krwi i szpiku kości); rak z komórek Merkela (rodzaj raka skóry); nadmierna aktywacja białych krwinek związana z zapaleniem (zespół aktywacji makrofagów).

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Objawy niepożądane oraz ich częstość występowania obserwowane u dzieci i młodzieży były podobne do tych opisanych powyżej.

5. Jak przechowywać lek Enbrel

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Po przygotowaniu roztworu produktu Enbrel zaleca się jego natychmiastowe zużycie. Roztwór można użyć w ciągu 6 godzin, jeśli jest przechowywany w lodówce (2°C do 8°C).

Nie należy stosować roztworu, jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera cząstki stałe. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny lub bladożółty, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych.

Roztwór produktu Enbrel, który nie został podany w ciągu 6 godzin należy wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enbrel

Substancją czynną leku Enbrel jest etanercept. Każda fiolka leku Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci zawiera 10 mg etanerceptu. Po przygotowaniu roztwór zawiera 10 mg/ml etanerceptu.

Pozostałe składniki to:
Proszek: mannitol (E421), sacharoza, trometamol.
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enbrel i co zawiera opakowanie

Enbrel 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci to biały proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania płynu do wstrzykiwań). Każde opakowanie zawiera 4 fiolki, 4 ampułkostrzykawki z wodą do wstrzykiwań, 4 igły, 4 nasadki na fiolkę i 8 gazików nasączonych alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:	*Wytwórca:*
Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Wyeth Pharmaceuticals New Lane Havant Hampshire, PO9 2NG Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Κύπρος
Pfizer Hellas (Cyprus Branch) A.E.
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Hellas A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél +33 (0) 1 58 07 34 40

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

7. Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel

Treść tego punktu jest podzielona na następujące podpunkty:

a. Wprowadzenie
b. Czynności przed wstrzyknięciem leku
c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia
d. Dodawanie rozpuszczalnika
e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki
f. Umieszczenie igły w strzykawce
g. Wybór miejsca wstrzyknięcia
h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel
i. Postępowanie z pozostałościami

a. Wprowadzenie

W przedstawionych poniżej zaleceniach wyjaśniono sposób przygotowywania i wstrzykiwania leku Enbrel. Zalecenia te należy starannie przeczytać i po kolei zgodnie z nimi postępować. Lekarz pediatra lub osoba z medycznego personelu pomocniczego udzieli opiekunowi dziecka informacji dotyczących techniki wstrzykiwania leku oraz ilości leku, którą należy podać dziecku. Opiekun nie powinien przystępować do wstrzykiwania leku dziecku, zanim nie uzyska pewności, że zrozumiał jak należy przygotowywać roztwór leku i jak należy go wstrzykiwać.

Roztworu leku Enbrel przeznaczonego do wstrzyknięcia nie wolno mieszać z jakimikolwiek innymi lekami. W celu zapoznania się z instrukcją jak przechowywać lek Enbrel należy przeczytać punkt 5.

b. Czynności przed wstrzyknięciem leku

- Należy starannie umyć ręce.
  Do przygotowania leku do wstrzyknięcia należy wybrać miejsce czyste, dobrze oświetlone, o płaskiej powierzchni.
- Zestaw przeznaczony do przygotowania dawki leku składa się z elementów wymienionych poniżej. (W przypadku stwierdzenia niekompletności nie należy stosować zestawu i skontaktować się z farmaceutą). Należy używać wyłącznie wymienionych poniżej elementów zestawu. **NIE** należy stosować żadnych innych strzykawek.
  1 fiolka z lekiem Enbrel
  1 ampułkostrzykawka zawierająca przezroczysty i bezbarwny rozpuszczalnik (wodę do wstrzykiwań)
  1 igła
  1 nasadka na fiolkę
  2 gaziki nasączone alkoholem
- Należy sprawdzić terminy ważności umieszczone na etykietach fiolki i strzykawki. Nie należy używać zawartości fiolki i strzykawki po upływie podanego terminu ważności (miesiąca i roku).

c. Przygotowanie dawki leku Enbrel przeznaczonej do wstrzyknięcia

- Wyjąć zawartość tacki.
- Usunąć plastikową osłonę fiolki z lekiem Enbrel (patrz Rysunek 1). **NIE** zdejmować szarego korka ani aluminiowego kapsla nałożonego na szyjkę fiolki.

Rysunek 1.

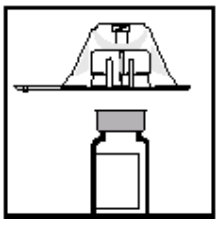


- Używając gazika nasączonego alkoholem oczyścić szary korek fiolki z lekiem Enbrel. Po oczyszczeniu nie dotykać korka rękoma i nie dopuścić do dotknięcia nim jakiejkolwiek innej powierzchni.
- Umieścić fiolkę bezpośrednio na czystej, płaskiej powierzchni.
- Usunąć papierowe opakowanie z nasadki na fiolkę.
- Należy umieścić nasadkę na fiolkę na szczycie fiolki zawierającej lek Enbrel, podczas gdy znajduje się jeszcze w plastikowym opakowaniu, w taki sposób, aby kolec nasadki był

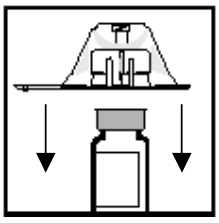
skierowany do środka okrągłego obszaru znajdującego się na wierzchu gumowego korka fiolki (patrz Rysunek 2).

- Należy trzymać fiolkę sztywno na płaskiej powierzchni jedną ręką. Drugą ręką, należy nacisnąć nasadkę na fiolkę **SZTYWNO PROSTO W DÓŁ** aż do momentu, gdy poczuje się, że kolec przebił korek fiolki **I POCZUJE SIĘ I USŁYSZY SIĘ, ŻE KRAWĘDŹ NASADKI JEST UMIESZCZONA NA MIEJSCU** (patrz Rysunek 3). Nasadki **NIE** należy wciskać pod kątem (patrz Rysunek 4). Ważne jest, aby kolec nasadki całkowicie przebił korek fiolki.

Rysunek 2.

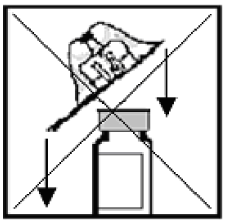


Rysunek 3.



PRAWIDŁOWO

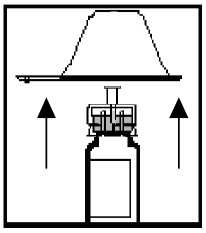
Rysunek 4.



NIEPRAWIDŁOWO

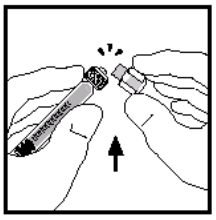
- Trzymając fiolkę w jednej ręce, należy usunąć plastikowe opakowanie z nasadki na fiolkę (patrz Rysunek 5).

Rysunek 5.



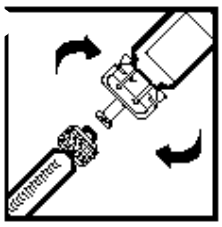
- Należy usunąć osłonkę chroniącą końcówkę strzykawki przez złamanie białej nasadki wzdłuż perforacji. Należy to wykonać trzymając otoczkę białej nasadki i ściskając końcówkę białej osłonki drugą ręką, oraz zginając ją w dół a następnie w górę, aż do momentu złamania (patrz Rysunek 6). **NIE zdejmować białej otoczki, która pozostaje na strzykawce.**

Rysunek 6.



- Nie należy stosować strzykawki, w przypadku gdy perforacja pomiędzy końcówką strzykawki a otoczką jest uszkodzona. Należy wziąć nowe opakowanie.
- Trzymając strzykawkę za szklany cylinder (nie za białą otoczkę) jedną ręką i nasadkę fiolki (nie fiolkę) drugą ręką należy połączyć strzykawkę z nasadką na fiolkę poprzez wprowadzenie końcówki, i obracanie jej zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do jej całkowitego zablokowania (patrz Rysunek 7).

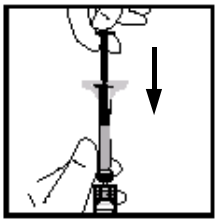
Rysunek 7.



d. Dodawanie rozpuszczalnika

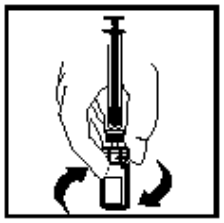
- Trzymając fiolkę pionowo na płaskiej powierzchni należy BARDZO POWOLI wcisnąć tłok do całkowitego wprowadzenia rozpuszczalnika do fiolki. Pozwoli to zmniejszyć pienienie roztworu (uwalnianie pęcherzyków) (patrz Rysunek 8).
- Gdy rozpuszczalnik zostanie dodany do leku Enbrel, tłok może sam unieść się do góry. Spowodowane jest to ciśnieniem powietrza i nie należy się tym niepokoić.

Rysunek 8.



- Ze strzykawką cały czas umieszczoną w fiolce, należy wykonać kilka delikatnych ruchów okrężnych fiolką w celu rozpuszczenia proszku (patrz Rysunek 9). **NIE** potrząsać fiolką. Odczekać do czasu rozpuszczenia proszku (zwykle krócej niż 10 minut). Uzyskany roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny, pozbawiony grudek, kłaczków i cząstek stałych. W fiolce może pozostać niewielka ilość białej piany – jest to normalne. **NIE** podawać leku Enbrel, jeżeli cały proszek zawarty w fiolce nie rozpuścił się w ciągu 10 minut. W takiej sytuacji należy wziąć nowy zestaw.

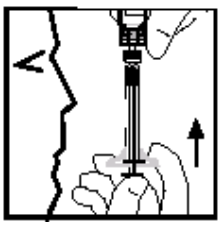
Rysunek 9.



e. Pobieranie roztworu leku Enbrel z fiolki

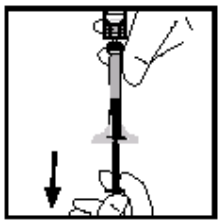
- Lekarz lub osoba z medycznego personelu pomocniczego powinien udzielić opiekunowi dziecka informacji dotyczących prawidłowej ilości roztworu, którą należy pobrać z fiolki. Jeżeli lekarz nie udzielił takich informacji, należy się z nim skontaktować.
- Trzymając nadal strzykawkę dołączoną do fiolki i nasadki na fiolkę, należy ustawić fiolkę wylotem fiolki skierowanym do dołu na wysokości oczu. Wcisnąć tłok całkowicie do strzykawki (patrz Rysunek 10).

Rysunek 10.



- Powoli wyciągnąć tłok, pobierając roztwór do strzykawki (patrz Rysunek 11). Pobiera się część roztworu zawartego w fiolce, zgodnie z zaleceniami podanymi przez lekarza. Po pobraniu leku Enbrel z fiolki, w strzykawce może pojawić się powietrze. Nie należy się tym niepokoić, gdyż powietrze można usunąć wykonując następne czynności.

Rysunek 11.



- Trzymając fiolkę skierowaną w dół należy odkręcić strzykawkę od nasadki na fiolkę poprzez przekręcanie odwrotnie do ruchu wskazówek zegara (patrz Rysunek 12).

Rysunek 12.



- Należy umieścić napełnioną strzykawkę na czystej, płaskiej powierzchni. Należy upewnić się, że końcówka niczego nie dotyka. Należy być ostrożnym i nie naciskać na tłok strzykawki.

f. Umieszczenie igły w strzykawce

- Igła jest umieszczona w plastikowym pojemniku w celu zachowania sterylności.
- Aby otworzyć plastikowy pojemnik, należy przytrzymać krótki, szeroki koniec jedną ręką. Drugą rękę należy umieścić na dłuższej części pojemnika.
- Aby złamać zabezpieczenie igły, należy pokręcić większą częścią w górę i w dół aż do złamania (patrz Rysunek 13).

Rysunek 13.



- W momencie kiedy osłonka zostanie złamana, należy usunąć krótki, szeroki koniec plastikowego pojemnika.
- Igła pozostanie w długiej części opakowania.
- Trzymając igłę i pojemnik w jednej ręce, należy podnieść strzykawkę i umieścić zakończenie strzykawki w otworze igły.
- Należy połączyć strzykawkę z igłą poprzez przekręcanie zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż do pełnego zabezpieczenia (patrz Rysunek 14).

Rysunek 14.



- Pewnym ruchem zdjąć osłonkę igły ze strzykawki, uważając aby nie dotknąć igły, ani igłą nie dotknąć innej powierzchni (patrz Rysunek 15). Aby uniknąć uszkodzenia igły, nie należy zginać ani przekręcać osłonki podczas jej zdejmowania.

Rysunek 15.



- Trzymając strzykawkę pionowo, należy usunąć bąbelki powietrza poprzez powolne naciskanie tłoka, aż do momentu, gdy powietrze zostanie usunięte (patrz Rysunek 16).

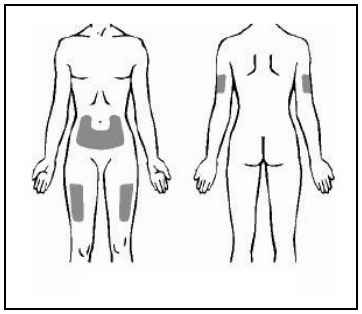
Rysunek 16.



g. Wybór miejsca wstrzyknięcia

- Zalecane trzy miejsca wstrzyknięć leku Enbrel obejmują: (1) przednią powierzchnię ud; (2) brzuch poza 5-centymetrowym obszarem wokół pępka i (3) zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (patrz Rysunek 17). Jeśli pacjent wykonuje samodzielnie wstrzyknięcie, nie powinien używać zewnętrznej powierzchni górnej części ramienia.

Rysunek 17.

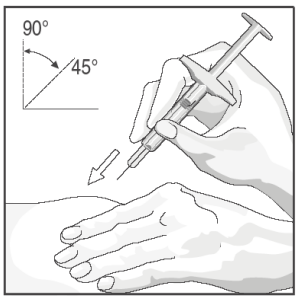


- Do każdego następnego wstrzyknięcia należy wybierać inne miejsce. Każde kolejne wstrzyknięcie powinno być wykonane w miejsce oddalone o co najmniej 3 cm od poprzedniego. **NIE WSTRZYKIWAĆ** leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniała, zaczerwieniona lub stwardniała. Należy unikać miejsc pokrytych bliznami lub rozstępami. (W celu przestrzegania podanych zaleceń może być pomocne zapisywanie miejsc poprzednich wstrzyknięć).
- Jeżeli dziecko choruje na łuszczycę, nie należy próbować wstrzykiwać leku bezpośrednio w miejsca uniesione ponad powierzchnię skóry, zgrubiałe, zaczerwienione lub pokryte łuskami (ogniska grudek łuszczycowych).

h. Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia i wstrzykiwanie roztworu leku Enbrel

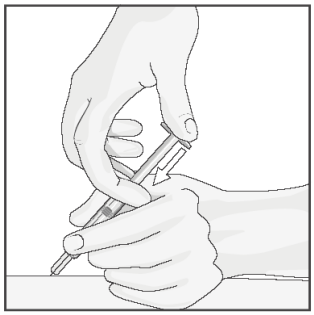
- Za pomocą nowego gazika nasączonego alkoholem przetrzeć ruchem okrężnym miejsce wstrzyknięcia leku Enbrel. **NIE DOTYKAĆ** przetartego miejsca przed wstrzyknięciem leku.
- Kiedy oczyszczona skóra wyschnie należy ująć ją jedną ręką i mocno przytrzymać. Drugą ręką ująć strzykawkę jak ołówek.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem, wbić igłę całkowicie w skórę pod kątem pomiędzy 45° a 90° (patrz Rysunek 18). Wraz z nabyciem doświadczenia, znajdziesz najbardziej odpowiedni kąt dla dziecka. Należy być ostrożnym, aby nie wbić igły w skórę zbyt wolno bądź też ze zbyt dużą siłą.

Rysunek 18.



- Kiedy igła jest całkowicie wbita w skórę, puścić trzymaną skórę. Wolną ręką przytrzymać strzykawkę blisko jej podstawy, aby ją ustabilizować. Następnie nacisnąć tłok strzykawki i **powoli**, równomiernym tempem wstrzykiwać cały roztwór (patrz Rysunek 19).

Rysunek 19.



- Po opróżnieniu strzykawki wyjąć igłę ze skóry, zachowując taki sam kąt jak podczas jej wbijania.
- Na 10 sekund przycisnąć bawełniany wacik do miejsca wstrzyknięcia. Może wystąpić niewielkie krwawienie. **NIE** rozcierać miejsca wstrzyknięcia. Można je obandażować.

i. Postępowanie z pozostałościami

- **NIGDY** nie wolno ponownie używać strzykawki i igły. Zużytą igłę i strzykawkę należy usunąć zgodnie z instrukcją lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

W przypadku jakichkolwiek pytań należy skonsultować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą, którzy potrafią podawać lek Enbrel.